Aus der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus Würzburg
Direktor: Prof. Dr. N i e d e r e c k e r

# OSTEOGENESIS IMPERFECTA CONGENITA UND TARDA (OSTEOPSATHYROSE)

## Ätiologie, Symptomatologie und Therapie, sowie Casuistik von sechs Fällen

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Gerlinde N y n c k e
geb. Rutkowski
aus
B e r l i n

Würzburg 1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543524_0109

Aus der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus Würzburg
Direktor: Prof. Dr. N i e d e r e c k e r

---

# OSTEOGENESIS IMPERFECTA CONGENITA UND TARDA (OSTEOPSATHYROSE)

Ätiologie, Symptomatologie und Therapie, sowie Casuistik von sechs Fällen

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Gerlinde N y n c k e
geb. Rutkowski
aus
B e r l i n

Würzburg 1955

Tag der mündl. Prüfung:
20. Jan. 1956

Referent: Professor Dr.med. K. N i e d e r e c k e r

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

# Inhaltsverzeichnis


Seite

I. Einleitung:

Die Frage der Identität der Osteogenesis imperfecta und der Osteopsathyrose 1

Fragilitas ossium hereditaria 2

II. Ätiologie:

Erblichkeit 4

Vitium primae formationis 4

Wesen der Erkrankung 5

Störungen der inneren Sekretion 7

Andere ätiologische Momente

III. Symptomatologie: 18

IV. Eigene Fälle der Klinik mit Übersichtstabelle: 30

V. Therapie: 50

VI. Besprechung der Ergebnisse: 54

VII. Zusammenfassung: 56

Bildanhang 76

## Abkürzungen:

| | | |
|---|---|---|
| angeb. | = | angeboren |
| ASR bds | = | Achillessehnenreflex beiderseits |
| Bks. | = | Blutsenkung |
| c. | = | congenitum |
| DD | = | Differentialdiagnose |
| Frag. | = | Fragilitas |
| HVL | = | Hypophysenvorderlappen |
| i. | = | imperfectum |
| id. bzw. idiop. | = | idiopatisch |
| KH | = | Kohlehydrat |
| klin. | = | klinisch |
| Kn. | = | Knochen |
| Kn. brüch. | = | Knochenbrüchigkeit |
| LWK | = | Lendenwirbelkörper |
| li | = | links |
| O. | = | Osteogenesis |
| O. i. t. | = | Osteogenesis imperfecta tarda |
| O p. | = | Osteopsathyrose |
| oss. | = | ossium |
| PSR | = | Patellarsehnenreflex |
| re | = | rechts |
| röntg. | = | röntgenologisch |
| t. | = | tarda |
| v. | = | von |
| WK | = | Wirbelkörper |
| WS | = | Wirbelsäule |
| zit. v. | = | zitiert von |
| ZNS | = | Zentralnervensystem |
| ZWR | = | Zwischenwirbelraum |

# Einleitung

Die ersten Fälle von pathologischer Knochenbrüchigkeit wurden im 17. Jahrhundert von ILDANUS und SAVIARD, im 18. von JACQUINETTE, AMAND und ECKSTEIN (153) beschrieben. Im Volksmund entstand der Name "Glasknochenkrankheit". Die heute in der Medizin am meisten gebrauchten Bezeichnungen gehen auf die erste Hälfte des 19. Jahrhunderts zurück: 1825 prägte LOBSTEIN den Ausdruck "Osteopsathyrose" (im Sinne von "zerbrechliche Knochen"), 1849 VROLIK den der "Osteogenesis imperfecta", d. h. unvollkommene Knochenbildung. Es handelt sich um eine seltene Erkrankung. Die Weltliteratur bringt innerhalb von 30 Jahren rund 1500 Fälle (153).

Was die Frage der Indentität der Osteogenesis imperfecta und der Osteopsathyrose betrifft, so meinen die meisten Autoren, daß es sich im Prinzip um dieselbe Krankheit handelt. Diese Ansicht wird z. B. von LOOSER, KIENBÖCK, HOFFA, PITZEN, SCHÜLLER, BERNBECK, ASSMANN, v. BERGMANN, FEER, RIBBERT-HAMPERL [1], die gegenteilige von SCHINZ [2] vertreten. Es gäbe zwischen beiden Formen alle Übergänge. Auch wurden sie wiederholt in ein und derselben Familie beobachtet [3].

---

1) Bamberg (zit. v. 153), Barron, Bierring, Büttner, Chont, Cronenthal, Curtis, Dietrich, Durante, Eysholdt, Frangenheim, Freytag, Fuss, Graevinghoff, Gyllenswärd, Halbertsma, Hedberg, Heyse, Hilgenfeld, van der Hoeve, Huldschinski, Jägermann, Key, Klotz, Königsfest, Korteweg, Mastromarino, Müller, Ottley, Ostrovskaja, Platzbecker, Puppel, Racugno, Radulescu, Rudolph, Schmidt, M. Schröder, Sokolenko, Sonnenschein, Sorrentino, Sumita.

2) Axhausen, Baccerini, Block, Gatti, Gerolamo, Greppi, Hassmann, Hof, Krinke, Niklas, Nobecourt, v. Recklinghausen, Schwarz, Steinhäuser, Wieland, Winkelmann.

3) Eckmann, Fairbank, Fuss, Halbertsma, Lewy, Mastromarino, Puppel v. Rebbeling, Zurhelle.

Beide Formen haben, kurz zusammengefaßt, folgende gemeinsame Symptome: das gehäufte Auftreten von Brüchen, oft kombiniert mit blauen Skleren, die Knochenatrophie und das histologische Bild. Das scheinbar Trennende besteht - ohne Berücksichtigung der Übergangsformen - in folgendem: einerseits intrauterine Frakturen, verteilt auf das ganze Skelett und kurze, plumpe Knochen bei der Osteogenesis imperfecta. andererseits Beginn der Brüchigkeit im 1. - 2. Lebensjahr durchschnittlich, vorwiegend an den unteren Extremitäten und grazile Knochen von normaler Länge bei der Osteopsathyrose. Das Zustandekommen von Frakturen in der Foetalzeit wird als die schwere Form angesehen, während bei leichteren Fällen die pathologische Anlage latent bleiben kann bis zur Belastung der unteren und damit dann besonders gefährdeten Extremitäten beim Laufen (140). Die Unterschiede in der Form der Knochen wäre ebenfalls verständlich durch den jeweiligen Zeitpunkt des Krankheitsausbruches, d. h. der ursprünglich schlanke, lange Knochen würde sich bei der Osteogenesis imperfecta an den Frakturstellen harmonikaartig zusammenschieben, wahrscheinlich durch einen im Uterus axial wirkenden Druck auf die Resorptionszonen (zit. v. KRAMER). Außerdem spiele bei der gedrungenen Form der ringwulstartige Periostkallus eine Rolle (62, 153). Die histologischen Verschiedenheiten, die manche Präparate aufweisen, werden durch das jeweilige Alter und den Affektionsgrad des untersuchten Materiales erklärt (153).

Aus o. a. Gründen wird die Osteopsathyrose zum Zeichen der Wesensverwandtschaft mit der Osteogenesis imperfecta congenita von vielen Forschern als Osteogenesis imperfecta tarda bezeichnet.

E i n e  d r i t t e  G r u p p e innerhalb der abnormen Knochenbrüchigkeit stellt SCHINZ unter dem Namen "Trias fragilitas ossium hereditaria" auf. Sie deckt sich mit dem Symptomenkomplex der Osteogenesis imperfecta tarda, der Trias: pathologische Frakturen, blaue Skleren und Schwerhörigkeit. Nach der Auffassung von SCHINZ bildet diese Dreiheit eine gesonderte Krankheitsform, die mit der Osteogenesis imperfecta tarda nichts zu tun habe. Bei letzterer negiert er die für

viele Fälle allgemein anerkannten Begleiterscheinungen - blaue Skleren und Schwerhörigkeit - völlig. Die Trias fragilitas ossium nach SCHINZ würde dominant vererbt, die Osteopsathyrose dagegen dominant oder recessiv, sie träte congenital oder auch später auf, oft verbunden mit weichen Schädelknochen im Sinne eines Kautschukkopfes.

In der Literatur ist eine dritte Form neben der Osteogenesis imperfecta congenita und tarda nur noch einmal angedeutet, diese solle aber nicht erblich sein (93). Auch bei SCHINZ fehlen nähere Hinweise, wie er selbst auf die sonst nicht übliche Dreiteilung der pathologischen Knochenbrüchigkeit kommt.

## Ätiologie

Die E r b l i c h k e i t der Osteogenesis imperfecta congenita und tarda wurde früher und heute kaum angezweifelt. Die foetale Form übertrage sich nach GLANZMANN und SCHINZ recessiv, bei der späteren gäbe es nach SCHINZ eine dominante Form, die in den ersten Lebensjahren aufträge, während die recessive von der Geburt an bis nach der Pubertät Erscheinungen machen könnte. KIENBÖCK beobachtete um 1915 Ähnliches: familiäre Fälle, die im Kleinkindesalter und nicht familiäre, die im späteren Kindesalter erkrankten.

Das Geschlecht spiele bei der Übertragung keine Rolle (KRAMER, zit. v. 247), andere machen die Frau verantwortlich (247). Bei der VROLIK'schen Krankheit wäre das weibliche Geschlecht mehr betroffen (229 a), bei der LOBSTEIN'schen hielten sich beide die Waage (36). Landschaftliche Gebundenheit der Knochenbrüchigkeit wird von einigen Autoren angeführt, so das Erzgebirge von O. SCHMIDT, von anderen wieder die nordischen Länder im allgemeinen (153). Nach KRAMER aber könne man von einer einwandfreien geographischen Disposition nicht sprechen.

Fälle von nicht nachweisbarer Vererbung sind ab und zu beschrieben worden (BOENTE, HAGENBACH, MASTROMARINO, RUEDEMANN, SONNENSCHEIN, WIELAND). Zum kleinen Teil waren dabei die Eltern miteinander verwandt (110). Möglicherweise liegen diese Ergebnisse daran, daß in der Ahnenreihe immer nach manifester Knochenbrüchigkeit gesucht wurde, ohne zu berücksichtigen, daß diese latent bleiben und das Erbgut sich z. B. nur in blauen Skleren oder Schwerhörigkeit ausdrücken kann. Nach neueren Forschungen ist es überdies gar nicht möglich, einer Krankheit anheimzufallen, die nicht anlagemäßig bedingt ist und letzten Endes von Eltern und Voreltern überkommen (169).

Zur Klärung der näheren ursächlichen Zusammenhänge der pathologischen Knochenbrüchigkeit sind die verschiedensten Theorien aufgestellt worden. Die am meisten diskutierten sind einerseits das V i t i u m p r i m a e f o r m a t i o n i s von BAUER und andererseits die Störung der inneren Sekretion.

Vitium primae formationis heißt, daß ein ganzes Keimblatt, nämlich das Mesenchym, wie BAUER sagt, fehlerhaft angelegt wäre.

Dieser Ansicht pflichten viele Forscher bei (14, 58, 66, 107, 108, 129, 148, 152, 172, 199, 213, 233, 241, 245. - Folgende, zit. v. 153: BUSCH, EDDOWES, HOF, PETERS. - KAUFMANN, SUMITA, zit. v. 10. - VOORHOEVE, zit. v. 15 u. a.). Andere schränkten den BAUER'schen Begriff von der Minderwertigkeit aller Stützgewebe ein und sprachen nur von einer Schwäche des Mesenchymes (ASCHNER, ENGELMANN). An Gegnern der These "Vitium primae formationis" fehlt es nicht BETTMANN, FRIEDBERG, OTTLEY). Sie lehnen sie ab, weil bei der Osteogenesis imperfecta nur einzelne Abkömmlinge des mittleren Keimblattes geschädigt wären. In gewissen Fällen mag das zutreffen. Es werden ja auch die einzelnen Organe bzw. Organsysteme des Mesodermes in verschiedenem Maße in Mitleidenschaft gezogen, je nach Differenzierungsgrad, wobei die höheren Entwicklungsstufen am meisten gefährdet sind (13). Demgegenüber erfahren die BAUER'schen Gedankengänge eine Erweiterung durch BESSERER, der nicht erst das Mesoderm, sondern bereits den Mesoblasten verantwortlich macht, sowie durch manche andere Autoren, von denen einige betonen, daß auch der Zahnschmelz, d. h. ein Ektodermabkömmling, betroffen sein könne (5, 68, 189. - Folgende zit. v. 225: BIEBL, EULER, JONES, LASSEN, PRITEHARD, RUPILIUS u. a., 165). Ebenso wären das Nebennierenmark und der Hypophysenhinterlappen, die beide ektodermal, öfter in Mitleidenschaft gezogen (FRIEDBERG, zit. v. 153). Überhaupt fiele die pathologische Anatomie der Drüsen mit innerer Sekretion auf (60, 153 u. a., siehe da), die z. T. meso-, z. T. ekto- und endodermaler Herkunft sind.

FRIEDBERG spricht von einer Kombination mehrerer genotypisch bedingter Organanomalien, ohne allerdings dem Mesenchym besondere Bedeutung beizumessen, MATSUOKA allgemein von einer fehlerhaften Keimanlage, da viele Fälle von Knochenbrüchigkeit mit Organmißbildungen kombiniert seien. Damit ist MATSUOKA wohl dem W e s e n d e r E r k r a n k u n g am nächsten gekommen. Sie erfaßt nicht nur ein Keimblatt oder zwei, sondern alle drei. Beim Studium der Fälle der Literatur mag es auf den ersten Blick so erscheinen, als ob das Mesoderm in besonderem Maße betroffen, so in erster Linie Knochen, Zähne (Dentin) und Skleren, außerdem in verschiedenem Grade Sehnen, Bänder, Muskeln, Gefäße, Herz,

Knochenmark, Genitalien, auch Knorpelzellen und Bindegewebe fand BAUER verändert, sodaß von den weniger angegriffenen Gebilden mesodermalen Ursprunges nur das Nierensystem und einige Organhüllen übrig bleiben. Das mittlere Keimblatt ist also weitgehend bei der Bildung der Symptomenkomplexe der Osteogenesis imperfecta beteiligt. Dabei ist aber zu bedenken, daß es überhaupt den größten Teil des menschlichen Organismus bildet (78 a).

Das äußere Keimblatt spielt ebenfalls eine nicht unwesentliche Rolle. Auf die Pathologie des Zahnschmelzes wurde in diesem Zusammenhang schon hingewiesen. Veränderungen sämtlicher übriger Derivate des Ektodermes werden bei der abnormen Knochenbrüchigkeit beschrieben, so besondere Strukturen von Haut, Haaren und Nägeln, Affektionen des Auges, Zentralnervensystemes, einschließlich des Hypophysenhinterlappens und des Nebennierenmarkes. Auch das Amnionepithel wäre nach JANSEN mitbeteiligt (zit. v. 15). Seine Zellen würden um die 9. Foetalwoche in einer Periode besonders raschen Wachstums - von der 6. - 12. Woche - in der Weise geschädigt, daß es zu einer allgemeinen Enge des Amnions käme und damit zum Raummangel für den Embryo. Diese übe einen indirekten hydrostatischen Druck aus, der die Knochenwachstumsverzögerung mit Bestehenbleiben der embryonalen knochenbildenden Kräfte bedinge, sowie einen direkten Druck, der zu mechanischen Deformierungen führe, wie z. B. Verschiebung der Hinterhauptschuppe und dorsolumbaler Skoliose. Andere Autoren setzen den Beginn der Erkrankung frühestens zwischen den 4. und 5. Monat (PFLUGFELDER, LEGRY, zit. v. 153).

Wie von allen Abkömmlingen des Ektodermes in der Symptomatologie immer wieder berichtet wird, so auch von vielen des Endodermes, angefangen von den Tonsillen, Thymus, Schilddrüse und den Epithelkörperchen bis zum Hypophysenvorderlappen und der Nebennierenrinde. Weniger erwähnt werden die anderen Derivate des inneren Keimblattes, die Epithelien des Ernährungs- und Atmungstraktes, die Hepar und das Pankreas.

Im ganzen kann man wohl sagen, daß das Wesen der Osteogenesis imperfecta in einer Schädigung der gesamten Keimanlage zu suchen ist, wie es MATSUOKA s. Zt. angedeutet, aber nicht beweiskräftig ausgeführt hatte, war ja auch die Entwicklungsgeschichte damals (um 1900) noch nicht soweit fortgeschritten.

Nach LUNGWITZ ist es zudem gar nicht möglich, daß in einem kranken Organismus völlig gesunde Anteile existieren können. Diese wären immer mehr oder weniger in das pathologische Geschehen miteinbezogen.

Die zweite Hauptthese bezüglich der Entstehung der Knochenbrüchigkeit neben der Keimblattheorie stützt sich auf S t ö r u n g e n  d e r  i n n e r e n  S e k r e t i o n. Sie fand früher und heute viele Vertreter [1] und manche Gegner [2], nicht zuletzt unter den Verfechtern des Vitium primae formationis. STEINHÄUSER stellte die Hypothese auf, daß es beide Bildungsmöglichkeiten geben könne und damit zwei verschiedene Formen der Erkrankung, während SCHWARZ die beiden Anschauungen vereinte, da sie keine Gegensätze darstellten, sondern sich die Störungen der inneren Sekretion bis in früheste Entwicklungsstufen zurückführen ließen (BIEDL, TANDLER). JÄGERMANN schloß sich dieser Ansicht an und PALOMARES wies mit Recht darauf hin, daß das mittlere Keimblatt selbst einige endocrine Drüsen bildet. Innersekretorische Fehlfunktionen ohne Veränderungen der Keimanlage sind ja wohl gar nicht denkbar, ist sie doch als Vorstufe auch der Drüsen aufzufassen, die sich der Anlage entsprechend pathologisch entwickeln.

Abnorme Blutdrüsen wurden häufig gefunden, sowohl was die Funktion, als auch den anatomischen Aufbau betrifft, z. T. aber auch vergeblich gesucht [3]. DIETRICH meint, daß die negativen Ergebnisse nicht gegen die Theorie sprächen, da sich Hyper- und Hypofunktionen nicht makro- und mikroskopisch ausdrücken müßten. Möglicherweise sind die Unterschiede zur Norm

---

1) 33, 48, 142, 163 Folgende zit. v. 141: Bamberg, Ewald, Hartmann, Zesas. Folgende zit. v. 153: Bolton, Jägermann, Meissner, Tanturri u. a.

2) Bettmann, Friedberg, Kaplan, Kraus, Lehnerd, Sonnenschein u. s. u.

3) 18, 141, 154. Busch zit. v. 153. Freytag, zit. v. 18, u. a.

auch so gering, daß sie nicht oder kaum wahrnehmbar sind, besonders wenn die Funktion selbst nur unwesentlich gestört ist. Sowohl einzelne Drüsen, als auch das ganze endocrine System, werden mit der Osteogenesis imperfecta in Zusammenhang gebracht. Um 1915 war es DIETRICH, der eine veränderte Funktion aller inkretorischen Organe feststellte, ebenso in den letzten Jahren LINDEMANN/LUTTEROTTI, die von einer allgemeinen Funktionsschwäche des Blutdrüsensystemes sprechen, vor allem des Hypophysenvorderlappens. SCHWARTZER hingegen möchte keiner den Vorrang geben, da das endocrine Bild zu vielseitig wäre. Er prägte statt dessen den Ausdruck "Status degenerativus" [1].

Die Veränderungen des T h y m u s stehen mit an erster Stelle, ist er ja auch in besonderem Maße für das Wachstum verantwortlich, für das foetale sogar allein bestimmend (152). Thymektomie führe zu Knochenbrüchigkeit und verminderter geistiger Entwicklung (218 a), Hemmungen des Längenwachstumes und der Kalkablagerung, rachitischen Skelettveränderungen (MATTI, zit. v. 153), außerdem zu verzögerter Kallusbildung (227) und Beeinflussung des Nervensystemes (9).

Die pathologisch - anatomischen Untersuchungen der inneren Brustdrüse bei Osteogenesis imperfecta zeitigte unterschiedliche Ergebnisse: einerseits vorzeitige Reife, andererseits vorzeitige Involution, meist in Verbindung mit denselben Erscheinungen an anderen endocrinen Organen. So z. B. bei einem Fall Frühreife von Thymus, Hypophyse, Thyreoidea und den Nebennieren (58), bei einem anderen wiederum Frühreife von Thymus, Hypophyse und den Nebennieren, sowie von den Ovarien (60), zwei Fälle mit vergrößertem Thymus allein (HEIN, WREDE), zwei andere mit besonders gut ausgestalteter Drüse (48,72) und solche mit völlig normal entwickeltem innersekretorischen System (140 u. a.).

Bezüglich vorzeitiger Involution des Thymus liegen genaue Befunde vor. Bei zwei Obduktionen waren außer der Wachstumsdrüse die Hypophysen und die Nebennieren schwer verändert, beide Male chronisch diffuse, interstitielle Entzündung des Hirnanhanges und Markatrophie der Corpora suprarenalia mit zentralem Hämatom (47).

---

1) 10, 39, 48, 110 - Folgende zit. v. 153: Bolton, Fahr, Friedmann, Frontalis, Giorgi, Hart, Keene, Scheib u. a.

Bei einer der beiden kamen außerdem noch hypoplastische Hodenzellen hinzu und ein akuter Hydrocephalus. Der vorzeitig rückgebildete Thymus wurde als Folge von Kachexie gedeutet, die Hypophysensklerose mit der Tbc der Mutter in Zusammenhang gebracht (79).

Weitere autoptische Befunde wurden publiziert: untergewichtiger Thymus, bindegewebsreiches Pankreas, große Milz, weiche, nekrotische Plazenta (137), kleiner Thymus und kleine Thyreoidea (132), Parenchymschwund und Bindegewebswucherung des Thymus, was auf die congenitale Lues zurückgeführt wird (203), kleiner, fester Thymus mit verdickter Kapsel, ebenfalls Sklerose, lymphoide Degeneration und Atrophie der epitheloiden Elemente, etwas hyperplastische Thyreoidea, bei regelrechter Hypophyse und normalen Nebennieren (73). Auch STIASNY (zit. v. 247) meint, daß der Thymus oft sklerotisch involtiert wäre. Manche Autoren schreiben ihm allein den Einfluß auf die Entstehung der Osteogenesis imperfecta, auf die fehlende Resorption der embryonalen Spongiosa und die Minderwertigkeit der Osteoblasten zu (73,39).

In besonderer Wechselwirkung steht der Thymus mit der Keimdrüse und dem Hypophysenvorderlappen, der zu seiner Funktionsanregung das thymotrope Hormon produziert. Infolgedessen nimmt es nicht Wunder, wenn bei der Knochenbrüchigkeit auch die Keimdrüsen und die H y p o p h y s e verändert sind. Daß der Hirnanhang wie der Thymus Einfluß auf die Entstehung dieser Erkrankung hat, geht aus der Tatsache hervor, daß es bei hypophysektomierten Tieren zu Verbiegungen und Frakturen kommt auf Grund verzögerter Ossifikation mit dünnen, kalkarmen Knochen (GIORGI) und aus einer zweiten Tatsache, daß nämlich mit Hypertrophie des Hirnanhanges verstärktes intrauterines Wachstum kombiniert ist (THOMAS-WOLF, zit. v. 153) und auch umgekehrt sein kann.

Pathologische Veränderungen der Hypophyse bei Osteogenesis imperfecta im Sinne einer Entzündung (47,79) bzw. mit Zeichen vorzeitiger Reife (58,60), besonders des Hypophysenvorderlappens (60) wurde bereits beschrieben. Außerdem fand man Tumoren [1],

---

1) 247. - Folgende zit. v. 165: Askany, Benda, Erdheim, Hagenbach, Huldschinski, Zöller.

in einem Fall verbunden mit Idiotie, Hasenscharte und Wolfsrachen (HAGENBACH), auch Beengung der Hypophyse in einem rachitisch-hydrocephalem Schädel (GUTZEIT, zit. v. 18) und eindeutige Symptomatik der Hypofunktion des HVL (165). Röntgenologisch soll ein steiler, breiter Türkensattel von Bedeutung sein (165) oder ein abnorm flacher (33 b, 261). Normale Hirnanhänge wurden nur wenig gefunden (DIETRICH, FRONTALIS, KIENBÖCK), wobei in diesen Fällen noch zu berücksichtigen ist, daß Hypophysenstörungen bei intakter Drüse möglich sind, wenn der Hypothalamus geschädigt ist.

Einige Forscher nehmen als Ursache der Osteogenesis imperfecta eine Schädigung des Hirnanhanges an (BUSCH und FAHR, zit. v. 153). In neuester Zeit kamen LINDEMANN/LUTTEROTTI durch genaue Untersuchungen von 4 Fällen zu dem Ergebnis, daß der Hypophysenvorderlappen nicht genügend funktionieren würde, zumindest defekt wäre im Sinne einer trophischen Schädigung (BERBLINGER, zit. v. 165). Je nach der Schwere käme es zu Störungen, die zu einer Unerregbarkeit der Zentren führten, an denen die Hormone angriffen (RAAB, zit. v. 165). Als Beweismaterial dient ihnen die Symptomatik der 4 Patienten. Röntgenologisch fiel bei allen ein steiler Türkensattel auf, klinisch bei zwei Fällen Z w e r g w u c h s , Herabsetzung des Stoffwechsels und Hypogenitalismus, bei einem sogar mit fehlendem Stimmbruch, bei allen vier Kranken runzlige Haut, Hypotonie und -glykämie, Leukopenie, relative Lymphozytose und Eosinophilie. Diese Erscheinungen bringen die Autoren mit dem HVL in Zusammenhang. Außerdem wiesen die Patienten besonders weiche, feine Haare auf, sowie Bradycardie. In der Literatur findet man viele Hinweise auf die ungewöhnlich kleine Körpergröße der von Knochenbrüchigkeit Befallenen (153, 229, TILLAYE, zit. v. 68), um nur einige zu nennen), bei manchen auch ausgesprochenen Zwergwuchs [1]: z. B. eine 50-jährige Frau von 1,40 m Größe, sie hatte außer der Trias fragilitas brüchige Haare und Nägel, sowie kaum auslösbare Reflexe (Hypophysen - Schilddrüsenstörung) und Brachycephalie.

---

1) 17 a, 36, 141, 165, 167, 184, 202, 247. - Bronson, zit. v. 18. Gruber, zit. v. 165. - Hartmann und Klose, zit. v. 141, u. a.

Unterentwickelte G e s c h l e c h t s d r ü s e n werden bei der Osteopsythyrose öfter erwähnt [1], sei es wie in einem Fall z. B. hypoplastische Hodenzellen (79) oder wie in einem anderen das vollständige Fehlen der Follikel (HAGENBACH, zit. v. 153) oder schwache Menses (257). Nur in einem Fall ist ein frühreifes Ovar bekannt (60). - Lipodystrophe (214) und zarte (165 u. a.) Patienten fielen auf und auch adipöse (10, 214.- GUTZEIT, zit. v. 18), letzteres häufig kombiniert mit Hypogenitalismus (33 b). Selten wird die Fettleibigkeit auf ungenügende körperliche Tätigkeit zurückgeführt (HELLNER, zit. v. 165). - Nach KIENBÖCK verläuft die geschlechtliche Entwicklung bis auf schwere Fälle normal. Diese Erfahrung schließt die Annahme latenter Störungen bei leichteren Formen nicht aus und damit auch nicht die Theorie des Hypophysenschadens von LINDEMANN/LUTTEROTTI.

Als drittes der von beiden Forschern vorgefundenen Symptome des Hirnanhanges bei Knochenbrüchigkeit ist die Herabsetzung des Stoffwechsels zu nennen. Leider ist der Grundumsatz sehr selten geprüft worden. Außer den 4 Fällen von LINDEMANN/LUTTEROTTI ist einer mit 11,2 % bei Gewichtszunahme mit schwachen Menses bekannt (257), zwei andere mit normalen Werten (184.- RAU, zit. v. 153).

Außerdem werden von LINDEMANN/LUTTEROTTI noch folgende Symptome in Zusammenhang mit der Hypophyse gebracht: Hypotonie und -glykämie, Eosinophilie, Leukopenie, relative Lymphozytose und runzlige Haut. Eosinophilie [2] und Lymphozytose [3] erwähnen auch noch andere Autoren, z. T. gemeinsam auftretend (74, 246 a), während nach KRAMER das Blutbild meist regelrecht ist.

---

1) 33 b, 257, 261, Giorgi u. Hagenbach, zit. v. 153. - Folgende zit. v. 165: Gruber, Meisner, Rau u. a.

2) Folgende zit. v. 153 Bauer, Busch, Graevinghoff, Rau, Winkelbauer.

3) Folgende, zit. v. 153 Cronenthal, Freytag, Graevinghoff, Königsfest/Stieffler. - 37, 39, 73, 209.

Bezüglich der Leukozyten weiß die Literatur häufig von vermehrter Anzahl zu berichten [1]. Runzlige Haut, Hypotonie und -glykämie wird in anderen Referaten nicht hervorgehoben. Man liest wohl von gestörtem Kohlehydratstoffwechsel, aber im Sinne von verminderter Zuckertoleranz (TAKAHASI, zit. v. 153) bzw. von erhöhtem Blutzukkerspiegel (245. - STEINER, zit. v. 165).

Somit kann man zusammenfassend bezüglich der Symptome sagen, die die h y p o p h y s ä r e T h e s e stützen, daß kleiner Wuchs und Unterentwicklung des Genitale in der Literatur beschrieben werden, auch noch Eosinophilie und Lymphozytose. Die übrigen aber, die LINDEMANN/LUTTEROTTI ebenfalls vom Hirnanhang verursacht wissen wollen, werden nur wenig erwähnt. Das hindert wohl nicht, die Hypophyse als wichtiges Organ bei der Entstehung der Osteogenesis imperfecta anzuerkennen. Die schon erwähnten und noch zu beschreibenden endocrinen Störungen fallen beim Studium anderer Autoren immer wieder auf und lassen den Hirnanhang mitverantwortlich erscheinen.

Die ursächliche Beziehung zwischen K e i m d r ü s e n und Knochenbrüchigkeit wurde von KIENBÖCK u. a. vermutet. Er weist darauf hin, daß die Erkrankung sehr oft mit dem Beginn der Pubertät zur Heilung käme bzw. manchmal auch zu dieser Zeit erst begänne. Ebenso spräche die Unterentwicklung der Geschlechtsorgane in ausgeprägten Fällen dafür. Die Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Forschung, die Genitalien betreffend, wurden bereits im Abschnitt über die Hypophyse angeführt. Der Einfluß der Keimdrüsen wird einerseits deshalb abgelehnt, da deren Hypoplasie keine Skelettveränderungen zur Folge habe (JÄGERMANN, zit. v. 153), andererseits, weil die entsprechende Therapie versage (15). Ersteres dürfte nicht ganz richtig sein. Man denke nur an eunuchoidalen Hochwuchs, Offenbleiben der Epiphysenfugen usw. Letzteres trifft auch nicht für alle Fälle zu, wie später noch dargelegt wird. Als alleinige Ursache der Osteogenesis imperfecta wird man Hoden und Ovarien wohl nicht ansehen können, sondern deren Veränderungen im Rahmen einer allgemeinen Dysfunktion verstehen müssen, wie auch die der folgenden Drüsen.

---

1) Folgende zit. v. 153, Bauer, Busch, Cronenthal, Freytag, Graevinghoff, Königsfest, Stieffler.

Es gibt Autoren, die den E p i t h e l k ö r p e r n neben der Thyreoidea besondere ätiologische Bedeutung beimessen (MENCKHOFF/RADULESCU, zit. v. SONNENSCHEIN/PLENZ). Andere erklären die häufig gefundene Vergrößerung [1] durch gesteigerte Inanspruchnahme und sprechen von Arbeitshyphertrophie (DE CORTES und HART, zit. v. 10. - 10). KIENBÖCK und MONDOR hingegen erwähnen nur pathologisch-anatomisch normale Drüsen. Ein Fall von Hypertrophie des Parenchymes zugunsten der Bluträume ist ebenfalls bekannt (181).

Was den Kalkhaushalt bei Knochenbrüchigkeit angeht, den die Nebenschilddrüsen in Zusammenarbeit mit dem Thymus regeln (21), so herrscht bezüglich des Skelettes im allgemeinen die Ansicht, daß dieses kalkarm wäre (131, 141, 165 z. B.), bis auf wenige Forscher, die anderer Meinung sind (229 a u. a.). Im Röntgenbild käme das nicht immer gut zum Ausdruck. Einmal seien feinere Unterschiede überhaupt schwer zu beurteilen und außerdem wäre die wirkliche Kalkarmut größer, als es die Wiedergabe zeigte (141). Die Milchzähne, deren Kronen in der Foetalzeit angelegt werden, enthielten ebenfalls zu wenig Kalk (FAIRBANK und RUPILIUS, zit. v. STETTNER). Der Kalkgehalt des Kallus wird verschieden beurteilt: hier schlecht verknöcherter (6, 33, 218 a), da schollig-homogener, überreichlich- und kalkreicher (131, 165), der dann neugebildetem Knochen mit normalem Kalkgehalt Platz mache. Dieser wäre zwar haltbarer, passe sich aber mechanischen Beanspruchungen nicht an, da er sich ohne Rücksicht auf die Gelenke und Kapseln bilde (165).

Der Blutspiegel ist oft regelrecht [2], aber ebenso häufig hypo- [3] oder hyperkalzämisch [4], bzw. die Ausscheidung im Urin erhöht (106, 133, 139, 214. - HASZMANN/VERDINO, zit. v. 153). Manche versuchen die anormal hohen Werte zu erklären durch den verminderten Kalkgehalt der Knochen (121), der nicht die Fähigkeit besitze, genügend aufzunehmen (55, 131) und durch zusätzlich vermehrten Abbau (153), der jedoch von vielen Forschern nicht anerkannt

---

1) 48, 64. - Folgende, zit. v. 153: Bauer, de Cortes, Fahr, Hart, Ritter

2) 35, 73, 125, 131, 153, 160, 177, 185, 202, 213 a, 238, 261, 273 u.a.

3) 22, 33 b, 38, 42, 122, 139, 153, 230, 231, 268 STEFFENSON u. TAKAHASI, zit. v. 165

4) 2, 52, 80, 107, 133, 145, 153, 184, - Folgende zit. v. 165: Busch, Hellner, Pahl.

wird (218 a, 229 a, 268). Es sind auch Kalkmetastasen in der Lunge (265), in der Plazenta (AKATSUAKA, zit. v. 152), der Struma und in einem Beckentumor (HABERS, zit. v. 153), sowie Kalksteine in den Nieren (158), überhaupt Blasen- und Nierensteine (46) beobachtet worden. Was die Hypokalzämie betrifft, so wird darauf hingewiesen, daß diese durch Speicherung im Darm vorgetäuscht werden kann (121). Es ist nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen nicht sicher zu beurteilen, ob es sich bei der Osteogenesis imperfecta um einen gewissen Hyperparathyreoidismus handelt, bei dem ja auch Kalzium durch osteoklastische Resorption aus dem Knochen verschwindet (64). Für eine Dysfunktion der Epithelkörper spräche nach BOLTON die von ihm beobachtete gesteigerte Erregbarkeit gegenüber galvanischen Strömen (zit. v. 153).

Der Blutphosphorspiegel dürfte in diesem Zusammenhang auch von Interesse sein. Er ist bei der Osteogenesis wohl meist normal [1], kann aber auch erniedrigt (53, 80, 174, 222, 229 a) oder erhöht sein (80, 229 a, 273). Ebenso wäre die Serumphosphatese, die bei allen Verknöcherungsprozessen zugegen (239), im Durchschnitt in regelrechten Mengen vorhanden, ab und zu vermindert (229 a) oder vermehrt (68, 75, 229 a, 239), letzteres in ausgeprägten Fällen. Bei Untersuchungen von 23 Patienten ergaben sich bei acht von diesen erhöhte Werte und zwar auf das 1,3 bis 2,8 - fache (239).

Der Chemismus des Blutes ist im allgemeinen ohne pathologischen Befund (107, 144, 145, 238), nur Cl und Na zeigen bei einigen Prüfungen verminderte Retention (38, 145, 238). Na wird auch viel im Knochen abgebaut (238). Bezüglich Ca, K, N, Ph, S und Mg differieren die wenigen Ergebnisse (38, 145, 176. - TAKAHASI, zit. v. 153). Blutbild, Blutdruck und Kohlehydratstoffwechsel siehe im Abschnitt über die Hypophyse.

Die Rolle der T h y r e o i d e a ist umstritten. Die Knochenveränderungen nach Exstirpation wären anders als diejenigen der Osteopsatyrose. Es käme dadurch zu Störungen der periostalen und enchondralen Knochenbildung (35, Folgende, zit. v. 153: DIETERLE,

---

1) 2, 35, 68, 107, 125, 133, 177, 202, 229 a, 238, 261, Dietrich zit. v. 243

EISELSBERG, KAHLE, SUMITA), während bei der Brüchigkeit die enchondrale Knochenbildung völlig normal, statt dessen die end- und periostale pathologisch sei. In der Foetalzeit habe die Thyreoidea zudem als einzige Blutdrüse keine Einwirkung auf das Skelett (10), Neugeborenen fehle der Jodgehalt (v. GIERKE u. HARBITZ, zit. v. 10) und bei Aplasie träten die mütterliche Hormone in Kraft (BIEBL u. TANDLER, zit. v. 48). Manche Forscher lehnen auch ihre postembryonale Bedeutung für die Osteogenesis imperfecta völlig ab (Folgende zit. v. 10: J. BAUER, DIETERLE, DIETRICH, SUMITA), andere fanden entsprechend regelrechte histologische Befunde (141).

Wie schon erwähnt, fehlt es jedoch nicht an solchen, die die Schilddrüse in Verbindung mit den Epithelkörperchen allein verantwortlich machen wollen (MENCKHOFF/RADULESCO, zit. v. SONNENSCHEIN/PLENZ). Einige Anhaltspunkte für Über- und Unterfunktionen wurden gefunden [1], Strumae ebenfalls [2], Aplasien dgl. (GUTZEIT, zit. v. 18. - ZESAS und HARTMANN, zit. v. 10) und Hypotrophieen (132), in einem Fall kombiniert mit einem verminderten Ca-Gehalt der Drüse (160), sowie Arteriosklerose der Thyreoidea-Arterie (10). - Im allgemeinen aber wird die Schilddrüse selten in direkten Zusammenhang zur Knochenbrüchigkeit gebracht.

Auch die N e b e n n i e r e n sollen in ursächlicher Beziehung zur Osteogenesis imperfecta stehen. Einige führen Hypofunktion des Markes und Hyperfunktion der Rinde ins Feld (CARLES und KAHLE, zit. v. 153). Gegner halten diesen entgegen, daß ersteres einem Addison gleichkäme (JÄGERMANN, zit. v. 153). Andererseits ist das Hauptsymptom der Rindenüberfunktion, die Pubertas praecox, bei der Knochenbrüchigkeit ebenfalls selten. Für eine Unterfunktion des Markes könnten vielleicht der ab und zu anzutreffende Hypogenitalismus, die sekundäre Anaemie (39, 42, 165, 246), Eosinophilie und Lymphozytose sprechen, sowie die starke Pigmentierung in einigen

---

1) Folgende zit. v. 153: Bolton, Buchholz, Gutzeit, Hartmann, Johannson, Klose, Schuchardt, Schwarz, Zesas

2) Folgende zit. v. 153: Faberi, Fahr, Habers, Kusnezoff, Mallardi, Meissner, Merkel, Niklas, Schwarz

Fällen [1]. Andere Nebensymptome des Addison, so Hypotonie und -glykaemie, werden, wie schon erwähnt, nur von wenigen Autoren angeführt. Auch die manchmal beobachtete Hypertrichosis sei den Corpora suprarenalia zuzuschreiben [1].

Die wenigen pathologisch - anatomischen Sektionsprotokolle bringen kein einheitliches Bild. Wie schon kurz gestreift, wurden sowohl normale (48, 73, 141) als kranke Nebennieren gefunden, sowohl besonders entwickelte (58 b, 60) als auch Markatrophien (47, 79), mit größtenteils verfetteten Zellen (80).

Im ganzen bietet die bisherige Forschung zu wenig Anhaltspunkte, um genaueres aussagen zu können. Aber innersekretorische Zusammenhänge sind diesbezüglich ebenfalls anzunehmen, da nach Verfütterung von Nebenniere an Pferde Knochenbrüchigkeit aufträte (JÄGERMANN, zit. v. 153).

Bauchspeichel- und Zirbeldrüse wurden selten genau untersucht, in einigen Fällen pathologisch - anatomisch normal befundet (FAHR und KRAUS, zit. v. 153). Auch KIENBÖCK spricht von einwandfreien Epiphysen, während das Pankreas in einem Fall abnorm bindegewebsreich war (137). Die im Schrifttum ab und zu angeführten Störungen im Kohlehydratstoffwechsel wurden im Abschnitt über die Hypophyse erwähnt.

Die E r g e b n i s s e d e r e n d o c r i n e n F o r s c h u n g bezüglich der Ätiologie der Osteogenesis imperfecta congenita et tarda weisen manche Lücken auf, und doch ist bei dem vorhandenen Material ein wesentlicher Einfluß nicht zu übersehen. Es ist anzunehmen, daß die Hypophyse, als übergeordnetes Organ des innersekretorischen Systemes, bei der Knochenbrüchigkeit ebenfalls die Steuerung in der Hand hat und zwangsläufig die übrigen Drüsen mehr oder minder stark beeinflußt, entsprechend dem Grade und der Art der Erkrankung.

KIENBÖCK konnte sich trotz seiner negativen Befunde bei Autopsien des Eindruckes nicht erwehren, daß die innere Sekretion

---

1) Folgende, zit. v. 153: Bamberg, Fahr, Hartmann, Huldschinski, Kardamatis, Klise, Scheib, Zesas.

ursächlich die Hauptrolle spiele. Da er aber keiner Drüse den Vorrang geben konnte, kam er zur Annahme einer noch unbekannten, der er den Namen "Osteotrophisches Organ" gab. Dessen Hyperfunktion wollte er für die Entstehung der Knochenbrüchigkeit verantwortlich machen. Diese Hypothese fand in der Literatur wenig Widerhall. Das "Osteotrophische Organ" wurde bisher noch nicht entdeckt.

Neben den Blutdrüsen gibt es noch eine Reihe anderer Faktoren, die zur Klärung der Entstehungsursache herangezogen wurden, z. B. Störungen während der Embryonalzeit, Intoxikationen, Hirnschäden, Vitaminmangel, Tbc, Lues, Alkohol, Pellagra und Bleivergiftungen. Fruchtwassermangel, sowie Ernährungs- und Stoffwechselschäden des Foeten sollen auch wesentlich sein (AKATSUAKA zit. v. 153, FRANGENHEIM, zit. v. 165). Gegner dieser Theorie wenden ein, daß bei Zwillingen einer gesund sein könne (KUSNEZOFF und S. MÜLLER, zit. v. 10). Intoxikationen werden vermutet (GREIF, BIEBL, PFLUGFELDER, zit. v. 153) mit Wirkung auf das Knochenmark (LINDEMANN, zit. v. 68) bzw. irgendeine Markerkrankung (LOBSTEIN), die Ernährungsstörungen des Knochens nach sich ziehe (214), was KRAMER allerdings ablehnt, da die Schädelkalotte kein Mark enthalte.

Es folgen noch weitere Autoren und deren Theorien:

| | |
|---|---|
| herdförmige Knochenerkrankung | EWALD, zit. v. 141 |
| Läsion der Vorderhörner | CHARKOT und MOREAU, zit. v. 153 |
| D-Avitaminose | 33 a. - CZERNY-KELLER, zit. v. 153 |
| Störung der Vitamin-D-Aufnahme | PEZZINI |
| Mangel an Enzym für den Anbau von phosphorsaurem Kalk | CHONT |
| Dysfunktion der Phosphataseresorption | HANSEN |
| Tbc oder Lues | ANTONELLI und ROLLESTON, zit. v. 18.<br>LANGLE und LESNE, zit. v. 153<br>LANGE, zit. v. 165. - 4, 79, 168, 172, 203 |
| Alkohol, Pellagra oder Blei | RACUGNO |

Remissionen sollen durch falsche Ernährung und psychische Belastungen ausgelöst werden können (148).

Die angegebenen ätiologischen Momente bestätigten sich nur in Einzelfällen, während die entsprechende Therapie keinen überzeugenden Einfluß auf die Osteogenesis imperfecta ausübte.

## Symptomatologie

Im klinischen Bild unterscheidet man zwei Hauptformen, wie eingangs dargelegt, die Osteogenesis imperfecta congenita und die erst später manifest werdende Osteopsathyrose bzw. Osteogenesis imperfecta tarda, dazwischen alle Übergänge, die allerdings nicht so häufig sind.

Die angeborene unvollständige Knochenbildung, die Osteogenesis imperfecta congenita, ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von Frakturen beim Neugeborenen, wobei deren Zahl eine Variationsbreite von 1 bis über 100 hat. Beide Extreme sind selten. Diese Frakturen sind meistens im Mutterleib entstanden, z. T. dort schon verheilt (210), einige geburtstraumatisch bedingt. Die Diagnose ist durch das Röntgenbild schon in utero stellbar (44, 71 a, 123). Die meisten dieser unglücklichen Wesen sind Früh- bzw. Totgeburten (12, 210) oder sterben in den ersten Lebenstagen und -monaten an intercurrenten Infekten, aber auch ohne daß andere Erkrankungen hinzutreten (174) an den Folgen der Brüche (165). Vielleicht muß man da, der Zahl der Frakturen entsprechend, an Eiweißzerfall und damit Vergiftung des Körpers denken. Nur Einzelfälle von Überlebenden sind bekannt (68, 233).

Es gibt Kinder mit angeborener Knochenbrüchigkeit, bei denen das Caput membranaceum mit seinen Knocheninseln nicht ausgebildet ist (225). Nach SCHINZ-BAENSCH-FRIEDEL erinnert der Kopf sonst fast immer palpatorisch an eine "faule Apfelsine, an der einige Eierschalen kleben" (165). In diesen schweren Fällen besteht das Schädeldach im großen Ganzen noch aus Bindegewebe, nur die Zentren der einzelnen Teile sind fest (108). Unter Umständen kann man die Hirnwindungen fühlen (165). So ein Befund entspricht ontogenetisch dem 2. - 3. Foetalmonat. Aus dieser Tatsache schließt WINKELMANN, daß es sich bei der Osteogenesis imperfecta nicht um eine Veränderung der Knochenbildungsvorgänge handelt, sondern allein um eine verzögerte Knochenentstehung (268). In diesem Zusammenhang ist das allerdings seltene Offenbleiben der großen Fontanelle bis zum 12. oder gar bis zum 17. Lebensjahr (20) verständlich. Nach anderer Ansicht entwickelten sich die Knochen-

kerne rechtzeitig (7, 233). KIENBÖCK meint, daß die Verknöcherung sowohl normal, als auch verfrüht sein könne.

Der ab und zu angetroffene Hydrocephalus (117, Fall Fi.) wird meistens als Folge des geringen Widerstandes der Schädelwandung erklärt (165). Bei der Osteopsathyrose fand man manchmal ebenfalls Wasserköpfe (15, 57, 165, 191, 271. - GUTZEIT, zit. v. 141). Zumindest aber betonen die Autoren die Größe des Schädels (10, 141, 233 u. a.), besonders die des parietalem und occipitalen Durchmessers (86, 242, Fall Fi. und U.). Manche beschreiben einen sogenannten "Crâne à rèbord" (sinngemäß: Schädel mit Randleiste bzw. Hutkrempe, 5, 36, 98), bei dem die Calotte zusammengedrückt wäre mit überhängenden Schläfen und Hinterhaupt, sodaß die Ohren wie nach vorn gedrängt erscheinen können (5). Das Gesicht sei oft platt, das Kinn spitz (15), die wohl rachitischen Tubera frontalia finden besondere Beachtung (15, 141), BERNBECK spricht von einer Olympierstirn, LINDEMANN/LUTTEROTTI von einem im Prinzip knorpelig regelrecht angelegten Gesichtsskelett. Die Ursache dieser Merkmale dürfte wohl in der Art der Verknöcherungsstörung zu suchen sein.

Die O s t e o p s a t h y r o s e bzw. Osteogenesis imperfecta tarda wird meistens nach einem 1 bis 2 Jahre dauernden Latenzstadium manifest, wenn die Kinder anfangen zu laufen oder schwerer werden. Dann erst zeigt es sich, daß das erkrankte Skelett diesen Anforderungen nicht gewachsen ist. Verständlicherweise sind die unteren Extremitäten deshalb am häufigsten betroffen. Es ist auffallend, daß manche der Kinder sehr spät stehen und laufen lernen (15, 138, 165), abgesehen von den Fällen, bei denen durch ständige Frakturen und Verunstaltungen gar nicht an die physiologische Belastung zu denken ist. - Zuweilen tritt die Knochenbrüchigkeit erst im späteren Kindesalter auf (141, 229 a), nach der Pubertät (141) oder noch später (6, 210), z. B. zwischen dem 40. und 80. Lebensjahr (141, 229 a. - Folgende, zit. v. 153: CRONENTHAL, FILLAYE, HARBER, SCHWARZ). Die Frakturen werden durch die geringsten Anlässe ausgelöst, sie können selbst beim Liegen im Bett entstehen. Die Krankheit verläuft in Remissionen mit oft jahrelangen Pausen, deren Ursache noch unbekannt, meist bis zur Pubertät. Dann sind die Patienten zum größten Teil als geheilt zu betrachten. Es gibt aber auch Menschen, die das Leiden das ganze Leben hindurch begleitet. Bei diesen tritt der erste Bruch meist erst spät auf. Die Osteo-

genesis imperfecta erreicht, je eher sie beginnt, deste schlimmere Grade, während sie im Erwachsenenalter harmlos verlaufen kann (141). Nach KRAMER wäre der Grad der Erkrankung unabhängig vom Zeitpunkt des Manifestwerdens.

Der Zeitpunkt der meisten B r ü c h e liegt nach KRAMER im März und Dezember. Er meint, es evtl. mit Vitaminmangel in Zusammenhang bringen zu können. Bezüglich der Frakturstellen herrscht nach BUSCH familiäre Praedilektion (153), d. h. sie würden innerhalb der Familie oft an denselben Stellen sein (141), im Gegensatz zu den Erfahrungen anderer (165). Meist wären es Querbrüche in der Diaphysenmitte (165). Andere beobachteten sie manchmal an den Ansatzstellen großer Muskelgruppen, deren Zug an dem in seiner Konsistenz geschwächten Knochen allein genügte, um Frakturen zu setzen (Akatsuaka, zit. v. 153).

Zuweilen liest man, daß die Patienten 2 - 3 Tage vor dem Eintreten einer Fraktur dumpfe, ringförmige S c h m e r z e n an der entsprechenden Stelle verspüren bzw. wochenlang vorher (141) oder eine Schwäche in dem betreffenden Glied, während die Röntgenbilder zu der Zeit keinen Anhalt geben. Auch allgemein schmerzhafte Zustände in den Extremitäten ohne folgende Brüche werden beschrieben (165) und auf nicht erkannte Fissuren zurückgeführt (141). Es ist danach wohl fraglich, ob das erste Stadium der Osteopsathyrose, die sogenannte Latenzperiode wirklich eine solche ist, oder ob da nicht bereits die ersten Einrisse in den Knochen stattfinden und so das ab und zu auftretende Gliederreißen mancher Kleinkinder erklärbar ist. Auch KIENBÖCK nimmt vor dem Manifestwerden der Erkrankung eine Osteoporose geringen Grades an.

Die Schmerzen nach den Frakturen werden oft im Vergleich zu denen der Menschen mit gesundem Skelettsystem als weniger heftig beschrieben (26, 148, 153, 212, 233), aber Gegenteiliges wurde ebenfalls beobachtet (153).

Was die H e i l u n g s t e n d e n z bei der Brüchigkeit betrifft, so gehen die Meinungen völlig auseinander, einige Autoren beobachteten gute [1], andere schlechte [2]. Nach LINDEMANN/LUTTEROTTI

1) 31, 48, 149. - Folgende, zit. v. 243: Blencke, Cortes, Favre, Hass, Kopitz, Steinhäuser. - Folgende, zit. v. 153: Rebbeling, Richter, Ruth, Scholz, Singer, Terry

2) 148, 149, 210, 233. - Frangenheim, zit. v. 165. - Folgende, zit. v. 153: Doering, Ewald, Friedberg, Grenish, Hartmann.

betruge die Heildauer 2/3 der normalen. KIENBÖCK vereinte beide Ansichten in folgender Weise: er spricht von klinisch rascher, aber röntgenologisch langsamer Restitution. Erst entwickelte sich reichlich periostaler Kallus. Der weitere Verlauf aber wäre anders, als bei Gesunden, bei denen sich Resorptions- und Appositionsvorgänge die Waage hielten: die Resorption des periostalen Kallus schritte schneller fort, als die Bildung des endostalen. Dadurch entstünden die sogenannten Resorptionsringe, das sind circuläre Entkalkungszonen in der Corticalis. Röntgenologische Beobachtungen anderer stützen diese Anschauung (BUSCH, HARTMANN, MATSUOKA, PREISER, STROTE, ZESAS). An den Bruchstellen wären außerdem nach Monaten noch Massenresorptionen möglich, die zu zeitweiliger Biegsamkeit bzw. anhaltenden Verkrümmungen der betreffenden Knochen führen könnten. Ähnlich spricht SCHRÖDER von minderwertiger und langsamer Verknöcherung des Kallus, wodurch es zu Refraktionen und Verbiegungen käme.

Auf das Stadium der Brüche folge nach KIENBÖCK das malazische, das den Deformitäten wesentlich zugrunde länge. Diese nähmen selten erhebliche Formen an (229 a). Der Übergang zur Erweichung träte durchschnittlich im 7. Lebensjahr ein, in schweren Fällen früher, in leichten später. Unter dieser Voraussetzung wirke dann das Gewicht des Patienten und der Muskelzug am atrophischen Knochen im Sinne der Verkrümmung. Ebenso könne gestörtes Wachstum dazu beitragen (141). Der Muskelzug wird auch von anderen Forschern als Ursache angegeben (62, 146, 174). Nach KIENBÖCK (AXHAUSEN, EWALD, GRIFFITH und SCHUCHARDT) kämen Verbiegungen leichteren Grades nicht nur nach vorangegangenen Frakturen vor, sondern außerdem nach kleinen Fissuren, mikroskopischen Verletzungen, zum kleineren Teil durch längere Ruhelage, nach Looser vor allem an Knochen, die am meisten in Anspruch genommen sind. Malazisches Zusammensinken der WS zur Zeit der Pubertät und malazische Herzformen des Beckens beschreiben auch andere Autoren (15 u. a.), sowie den kurzen Hals und Oberkörper mancher Kranker.

D i e  F o l g e n der ständigen Läsionen des Skelettsystemes sind u. U. schwerwiegend. Es kommen Brüche vor, die nie ausheilen, sondern auf Grund der Resorptionszentren und erneuter

Refraktionen zu Pseudarthrosen führen. Nach FEER wäre der Muskelzug allein dafür verantwortlich. Echte Falschgelenke mit überknorpelten Knochenenden fände man dabei selten (141). Wenn das Längenwachstum in den ersten Jahren durch Verschontbleiben der Epiphysenfugen ungestört ist, besteht doch die Möglichkeit, daß das Skelett infantil bleibt, da im malazischen Stadium sowohl Thorax, Becken und Extremitäten in Mitleidenschaft gezogen werden können (15, 141.- Gruber, zit. v. 165), abgesehen von Pseudomikromelie nach Frakturen (6, 229 a). Nach FUCHS (zit. v. 153) gäbe es primär und sekundär kurze Extremitäten, letztere durch verzögerte Knochenkernbildung MICHEL und STILLING, zit. v. 681 u. a.). Andere beobachteten Fälle, bei denen der Thorax gegenüber den Extremitäten im Wachstum zurückgeblieben war (15). - Auch spastische und später knöcherne Ankylosen sind bekannt als Folge der Brüchigkeit (Folgende, zit. v. 153: v. ANSCHÜTZ, BRUCK, DREESMANN, HARTMANN), sowie Knochenauftreibungen an alten Frakturstellen (165, 229 a).

Die Osteogenesis imperfecta ist nicht selten mit der Rachitis kombiniert (27, 42, 53, 222, 229 a), oder mit Skoliosen (36), Fischwirbeln (165, 202 und Platyspondylie, sowie Epiphysenlösungen (DIETRICH und GRUBER, zit. v. 165. - v. GELDERN und STILLING, zit. v. 233). Einzelfälle in Verbindung mit der Chondrodystrophie sind ebenfalls bekannt (92), mit Chondromatose, Exostosen und lokalen Erweichungsprozessen (158), mit Gelenkfreikörpern und Osteophyten (SCHWARZ, zit. v. 153).

Der K n o c h e n b a u ist grazil (10, 165 u. a.) mit dünnen Diaphysen und ganz schmaler, z. T. fehlender Corticalis, sodaß das Mark dann unter dem Periost an der Oberfläche liegt (229 a). Die Epiphysen wirken dagegen aufgetrieben (138), entsprechen aber dem Alter der Patienten. Seltener findet man die Feststellung, daß die Extremitätenknochen normal geformt sein können (229 a) und sei es nur vor dem Auftreten der Frakturen (141) bzw. daß die Corticalis die regelrechte Breite besitze (Folgende, zit. v. 153: BLENCKE, CROCCO, FREYTAG, HOFMANN, LIPSCHÜTZ). Epiphysenlinien in den allermeisten Fällen o. B. Der Knochen selbst ist osteoporotisch, d. h. qualitativ und quantitativ mangelhaft gebildet, chondroid (131), enthält Knorpelinseln und keine Haverschen Kanäle (Hildebrandt, zit. v. 233). Einzelfälle von schlecht ent-

wickeltem knorpeligem, statt knöchernem Skelett werden beschrieben (37), sogar von fehlendem Osteoid. KLAFTEN (zit. v. 143) prägte den Begriff von der Linksverschiebung des Knochenbildes, worunter er das Vorherrschen des primitiven Faser-, und das Fehlen des höher differenzierten Schalenknochens versteht. Der faserige würde in vielen Fällen quantitativ den normalen Knochen ersetzen, in anderen unterentwickelt sein. Die Struktur wäre ohne jede Gesetzmäßigkeit (10, 165), wabenartig (GRUBER, zit. v. 165), die Knochenbalken trügen embryonalen Charakter (73, 39. - GRUBER, zit. v. 165). Sie sind dünn und nur spärlich vorhanden, die Kittlinien sehr unregelmäßig. Z. T. handelt es sich nur um verkalkte Knorpelgrundsubstanz ohne osteoide Säume. - Bezüglich des mäßigen Kalkgehaltes sind sich die Autoren bis auf ganz wenige Ausnahmen einig.

D a s  K n o c h e n m a r k dieser Kranken ist oft hypertroph und degeneriert (165, 210). Daher auch die andere Bezeichnung für die Osteogenesis imperfecta: myeloplastische Malazie RECKLINGHAUSEN, zit. v. 141), die sich aber nicht durchgesetzt hat. Schon LOOSER fand 1906 bei der ersten histologischen Untersuchung vorwiegend Fasermark, später BAMBERG und HULDSCHINSKI, KIENBÖCK und RECKLINGHAUSEN (zit. v. 153). Andere beobachteten das fibröse nur an den Bruchstellen (48, 253). Auch gallertiges, hyalinisiertes und sklerosiertes Gewebe bot das pathologisch-anatomische Bild (RECKLINGHAUSEN, zit. v. 153). CLANAHAN meint, das Mark wäre auf embryonaler Stufe stehengeblieben. Demnach müßte es eine besondere Form des reticulären Bindegewebes enthalten, was die o. a. Untersuchungen allerdings nicht ergaben. Zuweilen beginnt die Markhöhle erst im mittleren Drittel, ist dann aber viel zu weit, oder sie fehlt unter Umständen völlig (13). - Die Durchblutung des Markes wird in einigen Fällen als regelrecht geschildert (153. - MICHEL, zit. v. 133), auch als reichlich (BUDAY, zit. v. 133), meistens wohl als spärlich (68. - CRONENTHAL, zit. v. 153. - STILLING, zit. v. 133) mit z. T. obliterierten und hyalinisierten Gefäßen (141. - RECKLINGHAUSEN, zit. v. 153). Nicht zuletzt sei daran erinnert, daß nach LOBSTEIN modernere Autoren ebenfalls auf die ursächliche Bedeutung des Knochenmarkes hingewiesen haben (141, 214. - LINDEMANN, zit. v. 68).

KIENBÖCK und FRANGENHEIM meinen, daß das fibröse, blutarme Mark nicht imstande wäre, normale O S T E O B L A S T E N zu bilden. Sie würden zu niedrig geformt und teilweise in Osteoklasten umgebaut. Nach HOF sind die knochenbildenden Zellen deshalb zumeist betroffen, da sie die am höchsten differenzierten der Stützgewebe sind. Die meisten Forscher bezeichnen deren Zahl bzw. Funktion im End- und Periost als ungenügend [1], die unreifen Formen als platt und dick, meist ohne epitheliale Anordnung (153). Es ist sogar von fehlenden Osteoblasten die Rede (262), sowie von regelrechter Anzahl (249. - Folgende, zit. v. 153: BUDAY, GORDON, STILLING) und manchmal überfunktionierenden (214).

Nachdem man in den ersten Jahren der pathologisch-anatomischen Forschung dieser Erkrankung häufig Hyperaktivität auf Grund einer Vermehrung der Osteoklasten angenommen hatte (37, 77. - Folgende, zit. v. 153: AKATSUAKA, HARBITZ, LINDEMANN), glaubt man jetzt im allgemeinen, daß die Resorption nicht gesteigert (218 a, 268, 229 a), sondern regelrecht sei. Einige Fälle von verringerter Zahl der Osteoklasten (73, 131) oder gar völlig fehlenden (246, 262) sind bekannt.

Die enchondrale Knochenbildung ist normal bis auf ganz wenige Ausnahmen (51, 111). Aus regelrechten enchondralen Vorgängen und gestörter end- und periostaler Apposition resultieren die langen, schlanken Diaphysen (210, 218 a).

Die chemische Zusammensetzung des Knochens bei der Osteogenesis imperfecta wurde schon 1845 von MEBES als verändert angenommen (153). Die wenigen untersuchten Knochenaschen ergeben kein einheitliches Bild. Sowohl normale Werte wurden gefunden (107, 261), als auch verminderte (249. - CZERNY-KELLER, zit. v. 153). Ein Fall von allgemein verringerten Mineralstoffen ist beschrieben, bei dem nur Natrium erhöht (238). Im Durchschnitt handelt es sich um Prüfungen des Ca-, P-, Mg-, Na- und Carbonat-Gehaltes.

Die D e n t i t i o n ist in einigen Fällen regelrecht, oft aber verspätet (18, 231) oder gar fehlend (GRUBER, zit. v. 165).

---

1) 39, 73, 10, 62, 55, 190, 210, 214, 218 a. - Looser, zit. v. 146. - Folgende, zit. v. 153: Dietrich, Fuchs, Harbitz, Hennesy, Hildebrandt, Kratzeisen, Michel, Lindemann, v. Recklinghausen, Scheib, Winkelmann

Die Odontoblasten, die das Dentin bilden, entsprechen den atrophisch degenerierten Osteoblasten (129, 189, 231. - Bauer und GRIEBEL, zit. v. 165). Besonders gefäßreiche Pulpa wurde ebenfalls beobachtet (189) und häufig eine Schädigung des Zahnschmelzes.

Der Knorpel wäre bei der Knochenbrüchigkeit normal (153) bzw. die Zellen nur geringfügig verändert (117), spindelig und ohne richtige Kapseln (10).

Zu der T r i a s d e r H a u p t s y m p t o m e bei der ausgeprägten Osteogenesis imperfecta gehören außer der abnormen Knochenbrüchigkeit blaue Skleren und Schwerhörigkeit. Nach FUSS (153) fanden sich unter 219 Fällen 60 mit Vorhandensein der Trias, 148 kombiniert mit blauen Skleren und 2 mit Schwerhörigkeit, wobei zu berücksichtigen ist, daß letztere im allgemeinen erst im Erwachsenenalter auftritt und so manche der Erkrankten vorher zugrunde gehen. Nach anderen Autoren käme die Brüchigkeit ohne das ungewöhnliche Augenweiß öfter vor (BUSCH und SCHWARZ, zit. v. 153). Die Disposition zu diesem Leiden ist manchmal im Stammbaum nur am Auftreten von blauen Skleren zu erkennen. Sie kann verschwinden und statt dessen die Knochenbrüchigkeit auftreten (BERNEAUD, zit. v. 153).

D i e b l a u e n S k l e r e n , die klinisch ohne Bedeutung sind, beschrieb zuerst SPURWAY 1896 und brachte sie mit der Fragilitas in Verbindung (229 a). In den allermeisten Fällen sind sie angeboren. Ein Patient ist bekannt, bei dem das Augenweiß erst im Laufe des Lebens blau geworden (AVICONIS, zit. v. 153). Die Farbe entsteht infolge des Durchscheinens der Choroideapigmentes, was ermöglicht wird durch den Mangel an Bindegewebe in der um ein Drittel verdünnten Sklera (BUCHANAN, zit. v. 165). Die kollagenen Bündel würden fehlen und statt dessen praekollagene, reticuläre Fasern persistieren, deren Eiweißzusammensetzung von der Norm abwiche (223). Man führt auch diese Veränderungen auf das degenerierte Mesenchym zurück, das die Stützgewebe u. a. bildet, da die menschliche Sklera phylogenetisch aus dem knöchernen Skelett des Bulbus oculi entstanden, vgl. Fisch, Eidechsen, Schildkröten (10, 165).

Die Abnahme des Hörvermögens tritt frühestens im 10. - 11. Lebensjahr in Erscheinung (226, 265), meistens erst im Aufbrauchsalter, d. h. beim Erwachsenen (RUTTIN, zit. v. 18), während die Veränderung des Labyrinthes im Sinne der übrigen Knochen bereits bei einem zwei Tage alten Föt nachgewiesen wurde (262). Die Störung des Gehörorganes braucht sich nicht in Schwerhörigkeit auszudrücken. In 50 % der Fälle tritt lediglich Ohrensausen auf (226). - Für die Hörschwäche wird ebenfalls das Mesoderm verantwortlich gemacht (FREYTAG, zit. v. 18). Früher nahm man Osteoporose und Unterentwicklung der Mittelohrknochen an, neuere Autoren Sklerose (FISCHER, zit. v. 165. - ASCHNER und ENGELMANN, zit. v. 153) und hypoplastische Fehlbildung (FISCHER, zit. v. 165. - LEICHER, zit. v. 153. - STENVERS, zit. v. 18). Otosklerose ist der fast überall gebräuchliche Name dafür geworden (19, 174, 226 u. a.). Die Ursache dieser Erscheinung sieht KÖNIGSFEST in alten Felsenbeinfrakturen. FISCHER beschrieb fetale Brüche der Pyramide (zit. v. 153). Zur Erklärung der Schwerhörigkeit wird außerdem noch angeführt: im Einzelfall Deformierung (153), schlaffe Bänder zwischen den Gehörknöcheln und dünnes (5) bzw. atrophisches Trommelfell (265).

Der Bandapparat, ebenfalls ein Mesenchymderivat, ist häufig unterentwickelt (36, 174 u. a.), die Gelenke entsprechend überstreckbar (74. - BEHR und FREYTAG, zit. v. 153), auch Sub- und vollständige Luxationen kommen vor (174. - BEHR und FREYTAG, zit. v. 153), sogar habitueller Natur (BEHR, zit. v. 18).

Abgesehen von dem fast lipodystrophischen Eindruck, den viele der an Knochenbrüchigkeit Leidenden machen (214), wird auch ausgesprochene Muskelatrophie erwähnt (58, 74. ZESAS, zit. v. 153) und die häufig schlaffe Gesichtsmuskulatur (10, 141), die KIENBÖCK allerdings auf das lange Liegen zurückführt. BAUER hob in diesem Rahmen hervor, daß auch entsprechende Erkrankungen in der Familie zu dem Gesamtbild der Disposition gehörten, z. B. ein Fall von progressiver Erb'scher Muskeldystrophie bei dem Bruder eines an Osteogenesis imperfecta Erkrankten (de CORTES, zit. v. 10).

Als weiterer Abkömmling des mittleren Keimblattes ist das Gefäßsystem ebenfalls manchmal in Mitleidenschaft

gezogen (FRANK, zit. v. 153. - HASS, zit. v. 243) und zwar vor allem arteriosklerotisch (10, 132), einmal sogar bei einem sieben Monate alten Föt (HUECK, zit. v. 10). Ab und zu findet man schlecht entwickelte Venengeflechte (245) und Kümmerkapillaren, die JENTSCH als typisches Zeichen hypophysären Wachstumsstillstandes deutet (165). Bei einem Jugendlichen beobachtete CRONENTHAL beginnende Fibrose an Venen- und Lymphbahnen (153). Außerdem ist ein Fall von Elephantiasis mit einem Hämangiom bekannt. Die Durchblutung des Knochenmarkes (siehe da) wird auch oft als mäßig mit z. T. hyalinisierten Gefäßen geschildert. - Angeborene Herzfehler gibt BLENCKE an.

D i e  B l u t b i l d u n g ,  die auf mesodermaler Grundlage entsteht, weist ebenfalls häufig Mängel auf, wie z. B. Anämien (37 unter vielen anderen). Selten fand sich das umgekehrte Bild mit reichlichen Erythrozyten (209). Thrombozytose (80) und Hämophilie (18. - GURLT, zit. v. 10) werden außerdem angeführt.

Ebenso sind die  M i s s b i l d u n g e n ,  auf die bei Osteogenesis imperfecta immer wieder aufmerksam gemacht wird, im wesentlichen mesodermaler Herkunft, so Hasenscharte, Gaumen- und Wirbelspalte (18, 47), Schiefhals (18), Leistenhernie (68), Platt- (98), Klump- (68) und Spitzfüße, Radiusaplasie, Poly- (175) und Syndaktylie 18. - (VAN DER HOEWE und DE KLEYN, zit. v. 153).

Hier und da wird auf die übermäßige Entwicklung des lymphatischen Rachenringes hingewiesen (10, 40), auf die Neigung zu Nasopharyngitiden und Anginen, auf die pastöse Haut, die reichlichen Lymphknoten im Mesenterium, die gut entwickelten Milzfollikel und auf die Arteriosklerose in jungen Jahren, die ebenfalls beim Status lymphaticus vorkäme (10).

Und nun zu den Symptomen der Derivate des Ektodermes bei der abnormen Knochenbrüchigkeit. In einem der oben genannten Fälle von Muskelatrophie waren auch  d i e  N e r v e n  degeneriert (58). Lähmungen nach Abklingen der Fragilitas werden ebenfalls beschrieben (167). Meistens hätten die Untersuchungen regelrechte elektrische Erregbarkeit ergeben (153, 184), bei anderen veränderte (174) im Sinne von unvollständigen Entartungsreaktionen (214) bzw.

gesteigerter gegenüber galvanischen Strömen, was BOLTON auf Dysfunktion der Epithelkörper zurückführt (153). Der positive Chvostek wurde auch beobachtet (TAKAHASI, zit. v. 153), sowie sympaticotonische Bilder (185) mit Schweißausbrüchen (29, 86, u. a.) sehr starker Vasolabilität und Durchfällen nach Aufregungen (29).

Für die Ernährungsstörungen allgemeiner Art vor Beginn der Erkrankung [1] wird man eine nervös-muskuläre Fehlsteuerung annehmen dürfen. Vasomotorisch-trophische Schäden, wie Frostbeulen, spröde Nägel (SCHWARZ und KÖNIGSFEST, zit. v. 153) und Akrocyanose (214) sollen vorkommen.

D a s  G e h i r n selbst weist hin und wieder organische Schäden auf (212. - CHARCOT und MOREAU, zit. v. 153). Tumoren und Hypophysenveränderungen (siehe da), Wasserköpfe und Porencephalie (97). - Die geistige Entwicklung wird in den meisten Fällen als regelrecht geschildert, z. T. als besonders gut hervorgehoben (165, 191. - EWALD und KIENBÖCK, zit. v. 10), in einigen Fällen als schlecht (40, 97, 190) bzw. langsam bis zur Norm sich bildend (15). In einer amerikanischen Arbeit haben 3 von 9 bis 12 Patienten einen Intelligenzdefekt (35). - Die Kranken wären vergnügt [2], lebhaft, launisch und sexuel unauffällig (EWALD und KIENBÖCK u. a., zit. v. 10) aber auch reizbar, jähzornig und trinksüchtig (209).

Auch H a u t  u n d  H a a r e sind bei der Osteogenesis imperfecta spezifisch verändert (165). LINDEMANN bezeichnet erstere als alabastern. Öfter wird ihre Zartheit betont, aber auch pastöse Typen gäbe es (10). BAUER untersuchte sie genauer und fand Verminderung der Fibrillen und Zellvermehrung (153).

---

1) 42. - Folgende, zit. v. 153: Haszmann/Verdino, Holler, Jägermann, Paal, O. Schmidt, Sindler, Tauber, Wichmann

2) Ewald u. a., zit. v. 10. - Folgende, zit. v. 153: Bamberg/Huldschinski, Kienböck, Preiswerk, Schulze

Nach dem dichten Lanugo wüchsen weiche, seidige Haare, die zusammen mit der weißen Haut an den Typ der FRÖHLICH'schen Krankheit erinnerten (165). Auch hier wieder eine Verbindung zur Hypophyse. Andere Autoren beobachteten neben der Weichheit und Dünne der Haare Brüchigkeit (5, 214) und wellenförmigen Ansatz (10).

An seltenen Augenveränderungen werden bei der Fragilitas folgende angegeben: Irishypoplasie (36), Astigmatismus (187) und Farbenblindheit (LANGE, zit. v. 10).

D e r  H a b i t u s , der von der abnormen Knochenbrüchigkeit befallenen Menschen wäre sehr ähnlich [1]: von Geburt an schwächlich und in der körperlichen Entwicklung zurückgeblieben (15, 153), der Kopf groß, das Gesicht meist oval mit regelmäßigen Zügen und müdem Ausdruck (10), sogenanntes Altfrauengesicht (18), Frontalhöcker, Nase und Kinn träten stärker hervor (165), Geschwister sähen aus wie Zwillinge (HARTMANN, zit. v. 10). Im allgemeinen betont man den grazilen Knochenbau, den kurzen Hals und Oberkörper, sodaß sie neben der Zierlichkeit gedrungen erscheinen.

Felizitas ROSE gibt in ihrem Roman "Das Lyzeum in Birkholz" eine recht treffende Skizzierung einer dieser Kranken: "In einem Rollstuhl saß ein junges Mädchen, ein entzückend schöner Kopf auf armem, verwachsenen Körper. Direktor S. blieb stehen, so betroffen war er über den Kontrast, der zwischen der Schönheit des Mädchenkopfes mit dem dichten Lockenhaar und einer Haut so weiß und kühl wie Marmor und dem kleinen, verkrüppelten Körper bestand. Und er legte die Blumen in die langen, schlanken, durchsichtig weißen Hände der Kranken. - Gegen mich kleines Zwerglein ist er ein Riese, der mich mit meinen gebrechlichen Knochen wie in einer Wiege in seinen Armen trägt" (165).

---

1) 10, 165. - Folgende, zit. v. 153: Bishop, Kardamatis, Michel, Scheib

## Eigene Fälle der Klinik (1946 - 1954)

Fall F l./Osteogenesis imperfecta congenita
Familienanamnese: Die Eltern und drei Stiefgeschwister wären gesund. Allerdings ist die Mutter über die Angehörigen des Vaters (Amerikaner) wenig orientiert.
Allgemeinbefund: Sieben Tage alter Säugling nach regelrechter Geburt in sehr mäßigem EZ und KZ. Haut und sichtbare Schleimhäute blaß. - Kopf: papierdünn mit etwa fünfmarkstückgroßer Hinterhauptschuppe, Aplasie beider Scheitelbeine, weit klaffenden Nähten zwischen den Stirnbeinen, sowie zwischen Stirn- und Schläfenbeinen. Letztere erscheinen eingezogen. - Gesicht greisenhaft, Skleren bläulich. Rachenring frei. - Hals, Herz und Lunge o. B. - Abdomen: vorgewölbt, deutliche Venenzeichnung, beide Hoden descendiert, pathologische Resistenzen nicht nachweisbar.
Skelett: Knochenverdickungen an den Extremitäten sichtbar. Die Beine sind nur doppelt so lang wie die Füße. Aktiv werden nur Wackelbewegungen ausgeführt. - Röntgenologisch: normal gebautes, aber fast durchsichtiges Skelett mit großen Epiphysen. Nur die Teile, die mehrmals gebrochen sind, wirken durch Kallus plump bzw. durch Dislokationen entstellt. - An folgenden Stellen Frakturen: re Humerus subcapital, li Humerus, Radius und Ulna re und li etwa in Diaphysenmitte, re Clavicula, li Schulterblatt. Rippenbrüche re an der 2., 7., 8. und 9. je zwei Mal, die 8., 10. und 12. li, beide Oberschenkel im proximalen und distalen Drittel, re Tibia und Fibula im unteren Drittel, li beide im oberen und unteren, im ganzen 27 Frakturen.
Verlauf: Temperaturen leicht erhöht, z. T. schlechte Stühle, deren Ursache sich nicht eruieren läßt. Nach 10 Tagen plötzlich 39 Grad Fieber, am folgenden Tage wieder subfebril. 24 Stunden später kommt es ad finem.
Sektionsbefund: Stützgewebe: Spärliche Knochenbalken, reichliche, aber ungeordnete Knorpelzellen. Frakturen siehe Röntgenbefund. - Das Unterhautfettgewebe fehlt fast völlig.
Endokrine Drüsen: Thymus, Schilddrüse und Genitalien größenmäßig o. B. nur die Samenblasen unterentwickelt. Aplasie der Glomerulosa der Nebenniere.
Innere Organe: Bronchopneumonie, entzündliche Milzschwellung, Otitis media bds.

E p i k r i s e : Dieser Fall betrifft einen männlichen Säugling, (dessen Vater Amerikaner), bei dem gleich nach der Geburt Deformierungen der Extremitäten durch multiple Frakturen, sowie ein caput membranaceum auffielen. Am 7. Lebenstage kam das Kind mit subfebrilen Temperaturen und teilweise schlechten Stühlen in unsere Behandlung. Die Röntgenbilder zeigten ein fast durchsichtiges Skelett mit 27 Brüchen, einschließlich der am Thorax. Nach 10 Tagen plötzlicher Anstieg des Fiebers, am folgenden Abfall. 24 Stunden später kommt es ad finem. Die Sektion ergab eine entzündliche Milzschwellung, Bronchopneumonie und Otitis media bds.

F a l l F i./ Osteogenesis imperfecta congenita.
F a m i l i e n a n a m n e s e : Mutter, Vater und Bruder wären gesund. Knochenerkrankungen nicht bekannt.
A l l g e m e i n b e f u n d : sieben Tage altes Mädchen nach normaler Geburt in schlechtem AZ. Haut und sichtbare Schleimhäute blaß, Turgor schlaff. - Kopf: bläulich verfärbter Hydrocephalus, Hervortreten der Kopfhautvenen, Caput membranaceum, Knocheninseln an Stirn- und Schläfenbeinen, Protrusio bulbi, stark blaue Skleren, Rachen nicht entzündlich verändert. - Thorax: Herz und Lungen physikalisch o. B. - Abdomen: Bruchpforten geschlossen, Milz und Leber nicht vergrößert. -
ZNS: Reflexe nicht zu prüfen, da das Kind bei jeder Bewegung spannt und schreit. -
Blutbild anämisch mit Leukopenie: Hb 65 %, FJ o, 87, Ery 3, 78, Leuko 7400, Eos 7, Jgd 1, Stab 9, Seg 46, Ly 32, Mo 5.
S k e l e t t/röntgenologisch: Multipel frakturiert mit aufgetriebenen Epiphysen. Knochen glasartig, aber, von Dislokationen abgesehen, regelrecht konfiguriert. An folgenden Stellen Brüche: Mitte der Tibia re, beide Schlüsselbeine, re Humerus, li Femur, oberes Drittel der re Tibia, des re Femur und des li Radius, das untere der re und li Tibia, der li Fibula und der li Ulna, sowie 8 Rippen. - 19 alte und neue Frakturen sind also nachzuweisen.
V e r l a u f : der Säugling erhält Muttermilch, der Stuhl ist gut. Da die Wärmeregulation noch nicht eingespielt, wird er künstlich bei gleicher Temperatur gehalten. Extension des re Armes. Die Röntgenkontrolle knapp vier Wochen nach der Geburt ergibt genügende Kallusbildung. Klinisch ist der Bruch fest. Vigantolstoß im folgenden Monat Januar. Dem Mädchen geht es relativ gut, allerdings nimmt der

Hydrocephalus zu. Am 1. Februar plötzlicher Temperaturanstieg, pulmonale Geräusche. Abends ist das Kind bereits tot.
S e k t i o n s b e f u n d : Stützgewebe: Meist Faserknochen mit dünnen Balken und sehr unregelmäßigen Kittlinien, z. T. nur verkalkte Knorpelgrundsubstanz ohne osteoide Säume. Sehr wenige, flache und spindelzellige Osteoblasten, z. T. schleimartiges Knochenmark. - Ungewöhnlich zartes Unterhautfett- und Muskelgewebe. - Endokrine Drüsen: Kleiner Thymus mit einem Gewicht von 3 g und histologisch wenig differenzierte Hypophyse, eosinophile und auch basophile Zellen vorhanden, sonst undeutliche Cytoplasmastruktur. Große Thyreoidea. - Innere Organe: katharralische Bronchitis und Bronchiolitis.
E p i k r i s e : Weibliches Neugeborenes in schlechtem AZ, bei dem ein Hydrocephalus und caput membranaceum, glasartige Knochen mit 19 Frakturen an Extremitäten und Rippen und mangelhafte Wärmeregulation imponieren. Die Therapie besteht in künstlicher Erhaltung gleicher Temperaturen und Extension des re Armes wegen Bruch des re Humerus, der nach vier Wochen klinisch fest ist; Vigantolstoß.
Im zweiten Lebensmonat nimmt der Hydrocephalus zu. Mit einem Vierteljahr plötzlich auftretendes Fieber und pulmonale Geräusche. Abends ist das Mädchen bereits tot. Die Autopsie ergibt an Wesentlichem: eine katharralische Bronchitis und Bronchiolitis, Unterentwicklung von Hypophyse und Thymus, sowie vorwiegend Faserknochen.

F a l l S c h./Osteogenesis imperfecta congenita
F a m i l i e n a n a m n e s e : Die Eltern und 2 Halbgeschwister wären gesund. Eine Tante habe "weiche Knochen" gehabt. Gehäufte Frakturen bzw. früh einsetzende Schwerhörigkeit nicht bekannt. Tbc und Krebs werden verneint.
E i g e n a n a m n e s e : (An Infektionskrankheiten Masern und Angina). - Verlauf der Osteogenesis imperfecta: Nach der Spontangeburt im Juli 1949 zeigte sich ein Bruch des re Oberarmes, sowie ein papierdünner Schädel; ein Vigantolstoß. Dann laufend Frakturen, die in anderen Kliniken behandelt wurden: im ersten Lebensmonat eine der re Tibia, die in 8 Wochen gut verheilt, und eine des re Femur, wo sich nach anfänglicher Tendenz zur Verknöcherung im November eine Pseudarthrose in starker Fehlstellung bildet. Bei der Reposition bricht der Femur noch einmal. Fünf Tage später strampelt das

Kind etwas heftig. Dabei frakturiert der li Oberschenkel in Schaftmitte. Bei der Einstellung kommt es zur Lösung der li, proximalen Tibiaepiphyse. Heilung in befriedigender Stellung innerhalb von 5 - 6 Wochen, Entlassung im Beckengips. Eine Röntgenkontrolle im Januar 1950 zeigt anscheinende Konsolidierung von drei Brüchen am re Femur, einen zum Falschgelenk neigenden, einen supracondylären und einen dritten unterhalb des Trochantermassives. In den folgenden fünf Monaten entwickelt sich am li Oberschenkel eine Pseudarthrose. Im Juni Spontanfraktur des 1. LWK. Daraufhin 20-tägige Strontium lactidum-Kur und Entlassung in gebessertem Zustand. Im September des Jahres wiederum Aufnahme wegen des li Oberschenkels, im Oktober erneute Fraktur desselben ohne äußeren Anlaß. Zwölf Wochen lange Therapie mit Höhensonne, Lebertran, Kalzium und Vigantol. Danach erschien die gefährdete Stelle klinisch fest. Also hatte der kleine Junge in fünf Vierteljahren seit der Geburt neun Brüche durchgemacht, von denen je einer an beiden Oberschenkeln zur Pseudarthrose neigte.

Mit 1 1/2 Jahren, im Januar 1951, kam er in abwechselnd ambulante und stationäre Behandlung eines anderen Krankenhauses. Die Röntgenbilder zeigen ein Falschgelenk im li Femur und zwei im re, eines davon unterhalb des Trochanters. Im April finden sich cystische Aufhellungen im Bereich der proximalen Femurenden und grazilerer Bau der Diaphysen. Bei den Kontrollaufnahmen im Juni sind die drei Oberschenkelpseudarthrosen im Valgussinne winklig abgeknickt. Im August erleidet das Kind distal vom re Trochanter wiederum eine Fraktur, die drei Monate später gute Kallusbildung aufweist. Zu dieser Zeit erneuter Bruch in der Schaftmitte des li Femur, der im Januar 1952, also ein Vierteljahr darauf, noch stark dislociert ist. Dagegen scheint die Fraktur von August fest zu sein. Dasselbe Röntgenbild zeigt andererseits einen weiteren Bruch unter dem re Trochanter, der bereits Kallus und Pseudarthrosenspalt erkennen läßt. Im Februar zunehmende Deformierung der Frakturenden des Femurschaftbruches li (vom Oktober) mit Außenrotation des distalen Fragmentes. In den folgenden Monaten status idem.
So verlief dieses Jahr des unglücklichen Kindes mit drei Frakturen distal des re Trochanters und einer des li Oberschenkels in Schaftmitte, einer bleibenden Pseudarthrose li und wechselnder Heilungstendenz der drei im re Femur, einer in Diaphysenmitte und der

beiden anderen unter dem Rollhügel. Bisher konnte er noch nie laufen oder stehen . - Die Schmerzen bei den Brüchen wären nie sehr groß.

Außerdem in Abständen immer wieder Ernährungsstörungen nervöser Genese.

Im März 1953 wurde uns der kleine Pat. überwiesen. A l l g e m e i n b e f u n d : sehr schmalgliedriger, kleiner Junge, der im Alter von 3 Jahren und 10 Monaten statt 1,07 m nur 93 cm lang ist. Diese Größe dürfte wohl nicht allein durch die Pseudarthrosen zu erklären sein, sondern bedingt zusätzlich einen kleinen Habitus. Untergewicht von 5 Kilogramm mit knapp vier Jahren (10,5 Kilo). Die zarte Haut und die sichtbaren Schleimhäute gut durchblutet. Es ist ein ruhiges, stillvergnügtes Kind, geistig normal entwickelt, aber vegetativ labil, das z. B. bei der kleinsten Aufregung nicht oder sehr schlecht ißt. - Venen ausreichend entwickelt, die Temperatur meist regelrecht, hin und wieder an der unteren Grenze der Norm, die Atemfrequenz mit 28 Zügen in der Minute und der Blutdruck mit 125 - 130 systolisch erhöht, möglicherweise psychisch bedingt.

Kopf: für den kleinen Körper zu groß, im Verhältnis zum Alter normal, Tubera frontalia; mittelblonde, glatte Haare, leichter Exophthalmus, blaue Iris, bläuliche Skleren, Gebiß defekt, Tonsillen groß. - Hals: Schilddrüse deutlich tastbar. - Thorax: Kielbrust, Harrisonsche Furchen, Rosenkranz, S-förmige Skoliose mit Rippenbuckelbildungen, Herz und Lunge klinisch unauffällig. - Abdomen: weich, keine pathologischen Resistenzen. - Extremitäten: Gelenke frei beweglich, z. T. überstreckbar. - ZNS: Reflexe normal, keine Pyramidenzeichen, Chvostek negativ.

Spezielle Untersuchungen: ohne medikamentöse Behandlung z. Zt. der Untersuchungen: Urin o. B., Blutzuckerwerte zeigen einen gestörten Kohlehydratstoffwechsel: nüchtern 130 mg %, nach einem kleinen Probefrühstück 110 mg %. - Blutphosphorspiegel mit 5,7 und 4,4 mg % zu hoch, Ca-Werte mit 11,0 - und 12,5 % hypercalzämisch bzw. an der oberen Grenze der Norm. - Blutbilder etwas anämisch:
Hb 81, FJ 0,82, Ery 4,84, Leuko 12000, Eos 9, Stab -, Seg 44, Ly 45, Mo 1

Hb 75, FJ 0,91, Ery 4,18, Leuko 11000, Eos 1, Stab 1, Seg 58, Ly 39, Mo 1
Hb 73 und 78. - Thrombozyten mit 238260 regelrecht, Anzahl der Eosinophilen mit 9 % erhöht.

L o k a l b e f u n d  und  w e i t e r e r  V e r l a u f :
Befund im März 1953: Die Röntgenaufnahmen zeigen die oben beschriebenen 4 Pseudarthrosen der Femura, sehr zarte und kalkarme, untere Extremitäten mit starker Auflockerung der Epiphysen im Kniebereich. Lagerung in einer Gipsliegeschale, Extension, Verabreichung von Sanostol. Nach fünf Monaten scheint sich das re Bein klinisch etwas gefestigt zu haben, li ist das distale Fragment ganz spitz ausgezogen. Keine weiteren Brüche, Entlassung im Beckengips. Die Kontrollaufnahmen im November, Februar und Mai 1954 weisen keine Besserung des Zustandes auf. Vigantolstoß im Mai und redressierende Gipsverbände wegen Spitzfüßen. Entlassung mit Fußgipsen, Liegeschale, Leibbandage und Druckpelotte.

Röntgenbefund im Herbst 1954: Kalkgehalt hochgradig herabgesetzt. Sehr schmale WK, z. T. Fischwirbel und breite ZWR. Das Becken ist auf der Entwicklungsstufe von 1949 stehengeblieben, während die Oberschenkelknochen, die anfangs normal gebaut waren, graziler geworden sind. Beide Fibuladiaphysen haben etwa Streichholzdicke, die der Tibia das doppelte. Die distalen Femurepiphysen entsprechen mit 4 cm Breite denen eines gesunden Kindes. Die Durchschnittsbreite des Schaftes beider Oberschenkel beträgt dagegen 5 mm. Die Corticalis wirkt z. T. schmal, an Schien- und Wadenbein aber breiter als die Markräume, die z. T. völlig verdrängt. - Sella turcica breit.

Seit Mitte September 1954 ambulante Therapie mit zwei Mal täglich einem Dragée Thymusextrakt, ab November kombiniert mit Stronticol. Da das grazile Skelett des Kindes durch die Inaktivitätsatrophie unbehandelt noch kalkärmer würde, soll auf diese Weise versucht werden, das Knochensystem zu festigen, um später einmal an eine Operation mit Spenderspänen denken zu können und damit den Patienten, anfangs mit Apparaten, gehfähig zu machen.

E p i k r i s e : Es handelt sich um einen Knaben, dessen Tante "weiche Knochen" gehabt habe, der selbst mit einem caput membranaceum, bläulichen Skleren und einer Fraktur des re Oberarmes zur Welt kommt. Das Skelett entspricht bis auf den Schädel röntgenologisch

der Norm. Es folgen in den ersten fünf Vierteljahren ein Bruch des 1. LWK und bei geringfügigsten Anlässen weitere sieben an den Beinen, von denen je einer an den besonders betroffenen Oberschenkeln zur Pseudarthrose neigen trotz zeitweiliger Therapie mit Vigantol und Strontium lactidum. Das Kind ist dadurch im Alter des Laufenlernens bettlägerig. Es erhält zwölf Wochen lang Höhensonne, Lebertran, Kalzium und Vigantol. Im folgenden Jahr verschlechtert sich der Zustand; es kommen vier neue Oberschenkelbrüche und zwei Pseudarthrosen zu den beiden bereits vorhandenen hinzu. Die Schmerzhaftigkeit der Frakturen ist relativ gering. Seit dem 3. Lebensjahr ist der Junge in unserer Behandlung. Er ist schwer rachitisch, sehr klein, vegetativ labil und etwas anämisch bei Vorhandensein einer Eosinophilie. Blutphosphor- und Kalziumwerte sind erhöht und der Kohlehydratstoffwechsel gestört. Der Kalkgehalt des Körpers ist im Gegensatz zu früheren Aufnahmen hochgradig herabgesetzt, teilweise völlige Verdrängung der Markräume durch die Corticalis, die an anderen Stellen wiederum sehr schmal; Fischwirbelbildung; Sella turcica auffallend breit. - Das Kind benutzt ständig eine Gipsliegeschale, wird zeitweilig extendiert und mit Vigantolstößen und Sanostol ohne nennenswerten Erfolg behandelt. Allerdings treten keine erneuten Brüche auf. - Nach einundeinhalb Jahren wird auf unseren Vorschlag ein ambulanter Therapieversuch mit Thymusextrakt und Stronticol unternommen. Die erste Röntgenkontrolle weist noch kein positives Ergebnis auf, während die zweite eine stärkere Kalkdichte erkennen läßt. Eine Beurteilung des Behandlungserfolges ist bei der Kürze der Zeit und der Schwere des Falles noch nicht möglich.

F a l l U./Osteogenesis imperfecta tarda

F a m i l i e n a n a m n e s e : Vater unbekannt, Mutter und deren Angehörige gesund. Mutter später durch Suicid gestorben.

E i g e n a n a m n e s e : Geburt regelrecht. - Keuchhusten. Vom ersten bis zweiten Lebensjahr wegen Herter-Heubner in ständiger ärztlicher Behandlung.

A l l g e m e i n b e f u n d : Knapp 2 1/2 Jahre altes Mädchen in etwas reduziertem EZ und KZ. Haut und sichtbare Schleimhäute ausreichend durchblutet. 74 cm groß, ohne vorangegangene Frakturen, d. h. so groß wie ein 11 Monate alter Säugling, also 13 cm zu klein, 10,2 kg schwer.

Mund und Rachen o. B. -
Herz und Lungen physikalisch o. B. -
Abdomen stark aufgetrieben, jedoch weich, nicht druckschmerzhaft. -
ZNS: Reflexe normal auslösbar.
L o k a l b e f u n d : Extremitäten: Femura vara, crura valga, Knicksenkfüße. - Thorax: leichter Sitzbuckel, geringe skoliotische Einstellung der WS.
V e r l a u f : Vigantolstoß, Behandlung mit Massage ein Dreivierteljahr lang, Lagerung in einer Gipsschale mit Beinzügen. Nach wesentlicher Besserung der Crura valga und der Sitzkyphose wurde im Frühjahr 52 kurzfristiges Aufstehen erlaubt. In den folgenden vier Monaten habe das Kind nicht mehr ständig in dem Gipsbett gelegen, die weiteren vier Monate nur noch nachts über. Weihnachten 1952 brach sie sich beim Überqueren von Bahngleisen, ohne zu stürzen, den rechten Oberschenkel, der in einem anderen Krankenhause in guter Stellung ungestört verheilte. Entlassung nach zwei Monaten. Befund im Juni 1953: das Mädchen stützt sich beim Sitzen mit den Armen auf, die Kyphose dabei ist wieder deutlich, ein kurzer, breiter Oberkörper, der in den ersten Berichten nicht genannt wurde, fällt auf. Beginn der stationären Behandlung mit Einzelturnen. Im Juli 53 frakturiert beim Hüpfen im Bett der li Oberschenkel quer etwa in der Mitte der Diaphyse an der Hauptkrümmung der Femura vara. Nach 8 Wochen völlige Ausheilung in Antecurvationsstellung von gut 155°, trotz Einstellung in Narkose, Quengelung und Drahtextension. -
Im November zieht sich das Kind erneut beim Spielen im Zimmer einen Querbruch des li Oberschenkels zu, kommt aber erst drei Wochen später damit in die Klinik. Er liegt an derselben Stelle wie der vorangegangene im Juli des Jahres und ist nach 10 Wochen, einschließlich der Zeit vor der ärztlichen Betreuung, in derselben Fehlstellung fest konsolidiert. - Im Mai 1954 fällt unsere Patientin beim Spielen auf ebener Erde und klagt über Schmerzen im linken Unterschenkel. Das Röntgenbild ergibt eine Grünholzfraktur der Tibia 3 cm oberhalb des Sprunggelenkes, die in 6 Wochen glatt verheilt, allerdings eine geringe Knochenatrophie an der Stelle nach sich zieht. Zwischendurch Verabreichung von 20 ccm Vigantol. - An einer Aufnahme der WS fallen die flachen BWK der oberen und mittleren BWS auf, eine Entwicklungsstörung an der Vorderseite des 10. BWK und eine linkskonvexe Skoliose der LWS, die durch eine Verschmälerung des 2. LWK nach rechts bedingt ist. -

Der fünfte Beinbruch innerhalb von 1 1/2 Jahren im Juli 1954: Querfraktur des rechten Oberschenkels im proximalen Drittel, nachdem das Mädchen im Garten ausgerutscht und auf das Gesäß gefallen. Mitte August Beginn mit der Behandlung mit Thymusextrakt, 2 x tgl. 2 Dragees, einmal wöchentlich eine intramuskuläre Injektion, zusätzlich Sanostol, dem Vitamin-Lebertran-Präparat, regelmäßige Höhensonnenbestrahlung, außerdem Stronticol (Strontium, Ph-Säure-Milcheiweiß) von Mitte Oktober an. Es bildet sich genugend kalkreicher Kallus. Nach 6 Wochen ist der Knochen wieder durchgebaut. Die Heildauer ist also erstmalig regelrecht und nicht mehr verlängert, wahrscheinlich unter dem Einfluß der Medikation. Dem Mädchen wird aber weiterhin Bettruhe verordnet wegen der Gefahr der späteren Entkalkung. Eine Röntgenkontrolle 4 Monate nach dem Bruch zeigt dann auch Resorptionslinien im Frakturbereich, während das Skelettsystem im ganzen größere Kalkdichte als zur Zeit des Unfalles aufweist und die wabige Struktur vermissen läßt.

Die Wintermonate 1954/55 als Krisenzeit der Osteopsathyrose beeinflussen die endgultige Heilung nicht günstig. Der Kalkgehalt verringert sich wieder und die Resorptionszonen verschwinden nur langsam. Der überraschend gute Anfangserfolg des Thymusextraktes in den Sommermonaten wird auch nach dem Abklingen der für diese Krankheit charakteristischen Kalkresorptionsperiode (bis zu 4 Monaten nach dem Bruch/KIENBÖCK) nicht wieder voll erreicht. Zur Unterstutzung der Therapie gaben wir ab Ende März das Knochenvollpräparat Ossopan. Eine Röntgenaufnahme 1,5 Monate später bestätigt den Erfolg: die ehemalige Frakturstelle ist fast vollständig und gut durchgebaut, das Skelett im ganzen kalkreicher geworden. Die weitere Entwicklung der kleinen Patientin kann vom Verfasser nicht mehr persönlich beobachtet werden. Ossopan erhält sie im ganzen 3 Monate lang. 10 Wochen nach dem Absetzen ist die alte Frakturstelle erneut aufgelockert und um 25 Grad stärker verbogen im Vergleich zu einer Aufnahme vor 4 Monaten. Nach etwa 4 Wochen unternimmt das Kind mit Hilfe eines Stützapparates die ersten Gehversuche, die bei einer Drehbewegung des Körpers zum Biegungsbruch des li Femur oberhalb der stärksten Konvexität mit Aussprengung eines Teiles führen. Erneute Ruhigstellung im Gipsverband ohne medikamentöse Behandlung.

Kurze Zusammenfassung der allgemeinen Röntgenbefunde: Die Knochen sind nicht ungewöhnlich grazil, auch die Corticalis von normaler bzw. übermäßiger Stärke, an der Hauptkrümmung der Femura vara sogar gut 0,5 cm dick (mit 4 - 5 Jahren). Allerdings erscheinen sie relativ kalkarm. Resorptionslinien und auch Massenentkalkungen in und außerhalb der Frakturstellen 2 - 3 Monate nach den Brüchen sind nachweisbar. - Der Türkensattel geht steil in die Höhe.

B e f u n d im Sommer 1954: Kleines, sehr zartes, gedrungenes Mädchen mit fast weißer Haut. Diese und die sichtbaren Schleimhäute ausreichend durchblutet, 10,2 kg schwer. - Es ist ein ruhiges, stillvergnügtes Kind, intelligenzmäßig normal entwickelt. - Der Appetit ist meist gut. Es schwitzt oft sehr. - Die Venen sind schlecht entwickelt. - Temperatur und Puls bewegen sich in der üblichen Variationsbreite, die Temperatur ab und zu an der unteren Grenze der Norm, die Atemfrequenz mit 40 Zügen pro Minute für ein gut 5 1/2 Jahre altes Kind doppelt so schnell wie gewöhnlich. Die Blutdruckwerte von 130/105 und 145/125 sind hyperton.
Kopf: groß im Verhältnis zum Körper, aber altersgemäß; breite Stirn, Tubera frontalia, Fontanellen geschlossen; krause, braune, oft schweißnasse Haare, Sinnesorgane o. B., graublaue Iris, bläuliche Skleren, sehr schlechte Zähne: Zahnschmelz besteht lediglich noch an den Eckzähnen. Bei den übrigen ist das bräunlich verfärbte Dentin fast bis auf das Niveau der Gingiva abgeschliffen. - Tonsillen etwas vergrößert. - Hals: sehr kurz, die Schultern stehen hoch. Schilddrüse deutlich tastbar. - Thorax: erscheint erheblich zusammengesunken und erweitert, Rosenkranz, Sitzbuckel, s-förmige Skoliose am Übergang von der BWS zur LWS. Herz und Lunge physikalisch o. B. - Abdomen: weich, etwas aufgetrieben, nicht druckschmerzhaft, keine path. Resistenzen. - Extremitäten: leicht watschelnder Gang mit auswärts rotierten Beinen, geringe Femura vara und Crura valga, Knicksenkfüße beiderseits, alle Gelenke aktiv und passiv frei beweglich, zum Teil überstreckbar. Außenrotation in den Hüftgelenken vermehrt. - ZNS: PSR und ASR bds. normal, keine Pyramidenzeichen, Chvostek negativ.
S p e z i e l l e U n t e r s u c h u n g e n / Übersicht:
BKS 4/10 und 6/16, WaR negativ, Urin o. B. Blutzucker 75 mg %, 120 mg %, 110 mg %, drei Stunden nach einem Probefrühstück von einem Brötchen und einer Tasse Milch 170 mg %, kontrolliert im 5. Lebens-

jahr in Abständen von wenigen Wochen.
Im August 1954:
Hb 69, FJ 0,93, Ery 3,7, Leuko 10800, Baso 1, Eos 4, Stab 2, Seg 53, Ly 37
Im Juni 1953:
Hb 59, FJ 0,81, Ery 3,6, Leuko 8800, Baso -, Eos 2, Stab -, Seg 49, Ly 49
Im September 1953:
Hb 72, FJ 0,69, Ery 5, 24, Leuko 7200. - Thrombocyten mit 218 000 normal. Phosphatasegehalt des Blutes: 7,5 ME (6 - 10 normal). Phosphorgehalt des Blutes erhöht: 5,1 - 7,1 mg %. Calziumgehalt des Blutes mit Neigung zur Hypercalzaemie ohne Behandlung: 8,9 - 10,6 - 10, 8 - 11, 4 - 12, 6 mg %.

E p i k r i s e : Es betrifft ein Mädchen von fast zwergenhaftem Wuchs, das als Kleinkind ein Jahr lang an Herter-Heubner leidet, danach wegen Rachitis in unsere Behandlung kommt. 16 Monate später, im Alter von knapp vier Jahren, Beginn der Fragilitas ossium bei normal konfiguriertem, etwas kalkarmen Skelett. Sie führt in einundeinhalb Jahren zu 3 Oberschenkel- und einem Unterschenkelbruch mit geringer Schmerzhaftigkeit und langer Heildauer, die alle bei harmlosen Anlässen entstehen. Eine Röntgenaufnahme der WS bestätigt mit ihren flachen WK den Eintritt des malazischen Stadiums bereits in dem frühen Alter von 5 Jahren, eine andere eine erneute Oberschenkelfraktur. Nunmehr Beginn unseres Therapieversuches mit Thymusextrakt, Sanastol, Stronticol und Höhensonnenbestrahlung. Nach anfänglich überraschend gutem Ergebnis erfolgt in den Wintermonaten ein Rückschlag. Statt obiger Mittel geben wir nun Ossopan, das seinerseits ebenfalls das Skelettsystem günstig beeinflußt. Nach Absetzen jeglicher Medikation schreiten Malazie und Entkalkung fort und es kommt bei Belastung zu einer erneuten Fraktur.

F a l l V./Osteogenesis imperfecta t a r d a
F a m i l i e n a n a m n e s e : Mutter gesund, der Vater mit 46 Jahren an Apoplexie gestorben. Er und sein Bruder hätten Osteopsathyrose gehabt mit je 8 Brüchen, 2 an jeder Extremität, bei beiden zum Teil an denselben Stellen. Der Bruder lebe noch, litte aber sehr an Hypertonie. Beide Geschwister wiesen blaue

Skleren auf, sowie eine dritte Verwandte väterlicherseits, die außerdem krumm gewachsen wäre. Schwerhörigkeit bei Angehörigen nur im Alter bekannt. Ein Bruder unserer Patientin, 7 Jahre alt, sei krankhaft nervös.

E i g e n a n a m n e s e : Als Säugling und Kleinkind oft Ernährungsstörungen und anfallsweise Gliederschmerzen, die etwa eine Woche anhielten, von selbst vergingen, um eines Tages ohne erkennbare Ursache wiederzukehren. Mit einem 3/4 Jahr und mit einem Jahr plötzlich auftretende und wieder zurückgehende Lähmungen des re Beines, ätiologisch unklar. Das Mädchen habe dann zur üblichen Zeit laufen gelernt und Zähne bekommen. - An Infektionskrankheiten: Masern, Windpocken, Mumps. - Außerdem Gelbsucht.
Mit 3 Jahren, im Dezember 1946, die erste Fraktur am re Unterschenkel, in den folgenden Monaten weitere drei am li Ober- und Unterschenkel, die woanders behandelt wurden. - Aufnahme in die hiesige Klinik im Januar 1950 wegen Bruch des li Oberschenkels, den sich Pat. beim Hinfallen im Zimmer zugezogen.

A l l g e m e i n b e f u n d : 6-jähriges Mädchen, dem Alter entsprechend entwickelt. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. - Skleren auffallend blau. - Abdomen über Thoraxniveau, keine Resistenzen. - An den inneren Organen kein nachweisbarer krankhafter Befund.
L o k a l b e f u n d und V e r l a u f : die Fragmente im proximalen Drittel des li Oberschenkels sind flötenschnabelartig zugespitzt; operative Reposition und Fixierung. Heilung nach 8 Wochen mit geringer Abknickung im O-Sinne, die aber durch Kallus überbrückt wird. - Drei Tage nach der Entlassung, Ende März 1950, fällt das Mädchen von der Couch. Zum dritten Male ist der linke Oberschenkel frakturiert, nun knapp unterhalb der vorhergehenden Bruchstelle. Gute klinische Einstellung ohne Narkose möglich. Heilung im Gipsverband nach 6 Wochen mit kräftigem Kallus, der den kleinen Winkel zwischen den Fragmenten ausfüllt. Bei der Entlassung muß das Kind beim Laufen geführt werden. - Zu Hause liegt es etwa 1/2 Jahr danach in einer Gipsschale. - Im Frühjahr 1951 läuft es wieder wie andere Kinder herum, stolpert

im Mai über einen zusammengelegten Teppich, fällt nach vorn, stützt sich mit den Armen ab und bricht sich dabei den linken Radius und die linke Ulna im distalen Drittel quer durch mit Verschiebung von beiden um Schaftbreite. Nach vergeblichen konservativen Bemühungen muß die Reposition blutig durchgeführt werden. Nach 8 Wochen sind die Fragmente recht gut verheilt. - Im Dezember desselben Jahres erleidet das Kind die 8. Fraktur, nachdem es auf dem Eis ausgerutscht. Es handelt sich um einen Torsionsbruch im distalen Drittel der linken Tibia, der sich nach 11 Wochen erst knöchern durchbaut. Die Folge der notwendigen längeren Ruhigstellung ist eine atrophische Knochenstruktur der ganzen Extremität. - Ein Jahr später, im Dezember 1952, schont das Mädchen ohne vorangegangenes Trauma 14 Tage lang die rechte Hand; der rechte Unterarm weist im distalen Drittel eine mäßig druckschmerzhafte Schwellung auf. Die Röntgenaufnahme bestätigt die 9. Fraktur, die nach etwa 5 Wochen in guter Stellung verknöchert ist. Nach 7 Bein- und 2 Armbrüchen (vorzugsweise links) in 6 Jahren blieb unsere Pat. seit nunmehr 2 Jahren von stärkeren Läsionen des Skelettsystemes verschont ohne irgendwelche Behandlung. Allerdings klagt sie nach körperlichen Beanspruchungen und längerem Laufen oft über Schmerzen in den Extremitäten, die dann leicht anschwellen und auch zeitweilig geschient werden müssen. Normalen Belastungen der Arme und Beine ist das Kind also nicht gewachsen. - Die Schmerzen bei Brüchen wären selten sehr erheblich gewesen.

Zusammenfassung der Röntgenbefunde: Die Diaphysen des Kindes weisen früher und jetzt normale Stärke auf, die Corticalis dgl. Der Kalkgehalt ist deutlich herabgesetzt. Die Struktur wirkt z. T. langfaserig oder wabenartig. An manchen Stellen scheint sie fast völlig zu fehlen, z. B. unter der Corticalis der Fußwurzelknochen. An der WS fallen die flachen WK bis zum 9. BWK auf, von denen einige fischwirbelartig geformt, sowie eine Skoliose geringen Grades. -

Die Sella turcica ist ungewöhnlich steil, cranial überhangend, so daß das Infundibulum dadurch wahrscheinlich eingeengt. -

Die Kallusbildung ist zwar reichlich, aber mit geringem bis mäßigem Gehalt an Kalk, manchmal sogar cystisch aufgelockert.

Die Heildauer zieht sich meist entsprechend lange hin. Auch bei dieser Pat. fallen bei der Rückbildung des Kallus 4 Monate nach einer Fraktur Resorptionszonen auf, die quer bis ins Kallusgewebe zu verfolgen sind.

B e f u n d im Sommer 1954: 10 jähriges, stämmiges, brünettes Mädchen. Haut und sichtbare Schleimhäute ausreichend durchblutet. Sie ist mit 135 cm die Zweitkleinste in der Klasse. Lebhaftes, aufgewecktes Kind, Konzentrationsvermögen nicht besonders. - Appetit gut. - Venensystem mäßig entwickelt; Blutungsneigung. Temperatur und Puls normal, der Blutdruck mit 155/100 zu hoch. Kopf: volles, rundes Gesicht, Tubera frontalia ausgeprägt. Glatte, braune Haare. Sinnesorgane o. B. Braune Augen, blaue Skleren. An den Kauflächen einzelner Zähne schimmert das Dentin zwischen den Schmelzperlen hindurch. Rachenring o. B. - Hals: Schilddrüse deutlich tastbar. - Thorax: vorgewölbt, leichte s-förmige Skoliose. Keine Zeichen beginnender Reife. Herz und Lunge physikalisch o. B. - Abdomen: weich, keine pathologischen Resistenzen. - Extremitäten: Knicksenkfüße bds. Alle Gelenke aktiv und passiv frei beweglich, z. T. überstreckbar. Akrocyanose der Finger. - ZNS: PSR und ASR bds. regelrecht. Keine Pyramidenzeichen, Chvostek negativ.
Blutbilder etwa gleichbleibend. Als Beispiel folgendes:
Hb 72, FJ 0,94, Ery 3, 8, Leuko 11200, Eos 2, Stab 4, Seg 66, Ly 30, Mo 1.

E p i k r i s e : Es handelt sich um ein verhältnismäßig kleingewachsenes Mädchen, dessen Vater und Brudervater in der Jugend an Osteopsathyrose gelitten hatten. Alle drei weisen blaue Skleren auf. In den ersten Lebensjahren des Kindes Ernährungsstörungen, Gliederschmerzen und eine vorübergehende Lähmung des re Beines, später Masern, Windpocken, Mumps und Gelbsucht. Beginn der Knochenbrüchigkeit im 3. Lebensjahr mit 4 Frakturen an den Beinen. Mit 6 Jahren erstmalig Aufnahme in die hiesige Klinik wegen Oberschenkelfraktur li und deren operativer Stellung. In den folgenden 3 Jahren weitere 2 Bein-und 2 Unterarmbrüche. Seitdem nur hin und wieder Gliederschmerzen, deren Ursache (Fissuren? ) nicht nachgeprüft wurde. Inzwischen zählt das Mädchen 12 Jahre. Im ganzen machte sie bis jetzt 7 Bein- und 2 Armfrakturen mit (vorzugsweise li),

die alle bei geringfügigen Anlässen entstanden, nicht sehr schmerzhaft waren und relativ langsam heilten und z. T. KIENBÖCK'sche Resorptionszonen zeigten. Das etwas rachitische Skelett ist kalkarm, die Spongiosastruktur verändert, die WK flach, die Sella turcica sehr steil, sodaß eine Einengung der Hypophyse anzunehmen ist. - Außer den blauen Skleren fällt sonst die Akrozyanose der Finger, Blutungsneigung, Anämie und Hypertonie auf.

| | Osteogenesis imperfecta tarda bzw. Osteopsathyrose | | Osteogenesis imperfecta congenita | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Fall U., Veronika | Fall V., Warinka | Fall Sch., Rainer | Fall Fi., Karin | Fall Fl., Klaus |
| Erblichkeit | nicht nachweisbar | nachweisbar | NICHT NACHWEISBAR | nicht nachweisbar | nicht nachweisbar |
| Eigenanamnese: | | | | | |
| Beobachtungszeit | seit dem 2. Lebensjahr | seit dem 4. Lebensjahr | vom 3. Lebensjahr an | vom 7. Lebenstage bis zum Tod mit 3 Monaten | vom 7. Lebenstag bis zum Tod mit 1 Monat |
| Geburtsverlauf | normal | normal | normal | normal | normal |
| Laufenlernen | zur rechten Zeit | zur rechten Zeit | wegen Pseudoarthrosen noch nie gelaufen | vor dem Laufalter verstorben | vor dem Laufalter verstorben |
| Rachitis | ausgeprägte Form | leichte Form | ausgeprägte Form | ------- | ------- |
| Neuro-muskuläre Erkrankungen | Herter-Heubner vor Manifestwerden der Op. | spontan auftretende und verschwindende Lähmungen vor Manifestwerden der Op. | häufig nervöse Magenbeschwerden | keine | immer wieder schlechte Stühle ohne erkennbare Ursache |
| Blutungsneigung | keine | Hämatombildung bei geringfügigen Anl. | keine | ------- | ------- |
| sonstige Erkrankungen | Keuchhusten | Windpocken, Masern, Mumps, Gelbsucht. | Mumps, Masern Angina | Bronchitis | Bronchopneumonie |
| Zustand nach der Geburt | normal | normal | 1 Bruch Kautschukkopf | 19 Brüche Kautschukkopf | 27 Brüche Kautschukkopf |
| Osteopsathyrose | | | Osteogenesis imperfecta | | |
| Alter bei Manifestwerden der Fragilitas | knapp 4 Jahre | knapp 2 Jahre | von Geburt an | von Geburt an | von Geburt an |
| Gliederschmerzen ohne folgende Frakturen | keine | häufig | keine | nicht feststellbar | nicht feststellbar |
| Schmerzen vor Eintreten einer Fraktur an der betr. Stelle | keine | häufig | keine | entfällt | entfällt |
| Zahl der bisher erlittenen Frakturen | 5 | 9 | 13 | 19 | 27 |
| bevorzugte Monate der Frakturen | unterschiedlich | Dezember | November | Geburtsmonat Dezember | Geburtsmonat Mai |
| Prädilektionsstellen | li. Femurschaft | li. Femurschaft | li. Femurschaft | Beine und Rippen | alle Extremitäten und Rippen |
| Art der Brüche | 2/3 Querbrüche 1/3 Schrägbrüche | 2/3 Querbrüche 1/3 Schrägbrüche | 2/3 Querbrüche 1/3 Schrägbrüche | vorwiegend Querbrüche | vorwiegend Querbrüche |
| Schmerzhaftigkeit der Brüche | relativ gering | relativ gering | relativ gering | anscheinend relativ gering | anscheinend relativ gering |

| | Osteogenesis imperfecta tarda bzw. Osteopsathyrose | | Osteogenesis imperfecta congenita | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Fall U.,Veronika | Fall V.,Warinka | Fall Sch.,Rainer | Fall Fi.,Karin | Fall Fl.,Klaus |
| Heildauer | klinisch und röntgenologisch lange | klinisch und röntgenologisch lange | langsame bzw. keine Heilung | entfällt | entfällt |
| Bildung von Pseudoarthrosen | keine | keine | 4 Pseudoarthrosen | entfällt | entfällt |
| Malazisches Stadium | deutlich | nicht ausgeprägt | im Beginn | entfällt | entfällt |
| Allgemeinbefund: | | | | | |
| im Alter von | 5 Jahren | 10 Jahren | 5 Jahren | 7 Tagen | 7 Tagen |
| Größe | bereits vor den Frakturen zu klein ( als Kleinkind so groß wie ein Säugling) | Zweitkleinste in der Klasse | zu klein | ------- | ------- |
| Gewicht | dem Alter nach besteht ein Untergewicht von 4 - 6 Pfund | normal | dem Alter nach 10 Pfund Untergewicht | ------- | ------- |
| Körperbau | sehr gedrungen grazile Extremitäten | gedrungen normal starke Extremit. | etwas gedrungen zierliche Extremitäten | ------- | ------- |
| Körperzustand | mässig | mässig | mässig | schlecht | schlecht |
| Haut | alabastern | brünett | zart, hell | blass,schlaff | blass,schlaff |
| Schleimhäute | mässig durchblutet | ausreichend durchblutet | gut durchblutet | blass | blass |
| Intelligenz | durchschnittlich | gut | durchschnittlich | nicht feststellbar | nicht feststellbar |
| Temperament | stillvergnügt | lebhaft | ruhig,sensibel | nicht feststellbar | nicht feststellbar |
| Kopfform | Parietaldurchmesser relativ gross | Parietaldurchmesser relativ gross | Parietaldurchmesser relativ groß | Hydrocephalus | unauffällig |
| Gesichtsform | breit | rund | oval | uncharakteristisch | uncharakteristisch |
| Haare | weiche,braune,meist feuchte Locken | glatt,dunkelbraun | blond,glatt | uncharakteristisch | uncharakteristisch |
| Frontalhöcker | vorhanden | vorhanden | vorhanden | ------- | ------- |
| Skleren | bläulich | blau | blau | blau | bläulich |
| Iris | graublau | braun | graublau | graublau | graublau |
| Zähne | hochgradig defekt | geringgradig defekt | defektes Gebiss | ------- | ------- |
| Tonsillen | vergrößert | o.B. | vergrößert | unauffällig | unauffällig |
| Kautschukkopf bei der Geburt | nicht vorhanden | nicht vorhanden | vorhanden | vorhanden | vorhanden |

| | Osteogenesis imperfecta tarda bzw. Osteopsathyrose | | Osteogenesis imperfecta congenita | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Fall U.,Veronika | Fall V.,Marinka | Fall Sch.,Rainer | Fall Fi.,Karin | Fall Fl.,Klaus |
| Sinnesorgane | o.B. | o.B. | o.B. | o.B. | o.B. |
| Hals | sehr kurz | normal | normal | normal | normal |
| Schilddrüse | deutlich tastbar | deutlich tastbar | deutlich tastbar | ——— | ——— |
| Thorax | sehr kurz und breit | gedrungen,vorgewölbt | gedrungen,rachitisch | unauffällig | unauffällig |
| Wirbelsäule | Skoliose,Sitzbuckel | leichte Skoliose | Skoliose,Rippenbuckel | Skoliose nicht sicher zu beurteilen | Skoliose nicht sicher zu beurteilen |
| Herz und Lunge | o.B. | o.B. | o.B. | o.B. | o.B. |
| Abdomen | aufgetrieben | normal | normal | schlaffer Turgor | schlaffer Turgor |
| Leber und Milz | nicht tastbar | nicht tastbar | nicht tastbar | nicht tastbar | nicht tastbar |
| ZNS/ ASR und PSR | normal | normal | normal | nicht prüfbar | nicht prüfbar |
| Chvostek/Pyramidenzeichen | negativ | negativ | negativ | nicht prüfbar | nicht prüfbar |
| Körperbau | sehr grazil bei gedrungenem Rumpf | normal | sehr grazil | Extremitäten durch Kallus und Dislokationen deformiert | Extremitäten durch Kallus und Dislokationen deformiert |
| Deformitäten | Knicksenkfüße bds. | Knicksenkfüße bds. | beide Oberschenkel durch Pseudarthrosen deformiert | s.o. | s.o. |
| Überstreckbarkeit der Gelenke | vorhanden | vorhanden | vorhanden | ------- | ------- |
| Akrocyanose | keine | vorhanden | keine | keine | keine |
| Röntgenbefund: | | | | | |
| Kalkgehalt | herabgesetzt | herabgesetzt | herabgesetzt | herabgesetzt | herabgesetzt |
| Knochenstruktur | z.T.wabig-faserig | z.T.wabig-faserig | wabig-faserig | wabig-faserig | wabig-faserig |
| Diaphysen | normal | normal | erst nach längerer Ruhelage grazil | normal | normal |
| Epiphysen | aufgetrieben | aufgetrieben | aufgetrieben | aufgetrieben | aufgetrieben |
| Epiphysenlinien | normal | normal | normal | normal | normal |
| Corticalis | normal dick, an manchen Stellen sehr dick | normal dick | als Säugling normal, im Laufe der Krankh.abnehmend | normal stark | normal stark |
| Knochenkerne | rechtzeitig angelegt | rechtzeitig angelegt | rechtzeitig angelegt | rechtzeitig angelegt | rechtzeitig angelegt |
| Kallus/Menge | ausreichend | ausreichend | gering | ausreichend | ausreichend |
| Kallus/Kalkgehalt | normal | gering | normal | ausreichend | ausreichend |
| Resorptionsringe | in einigen Fällen 2-4 Monate nach den Brüchen auftretend | in einigen Fällen 2-4 Monate nach den Brüchen auftretend | keine | entfällt | entfällt |

| | Osteogenesis imperfecta tarda bzw. Osteopathyrose | | Osteogenesis imperfecta congenita | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Fall U., Veronika | Fall V., Warinka | Fall Sch., Rainer | Fall Fi., Karin | Fall Fl., Klaus |
| Weitere Untersuchungen: | | | | | |
| Puls | normal | normal | normal | | |
| Temperatur | ab und zu an der unteren Grenze der Norm | normal | ab und zu an der unteren Grenze der Norm | erniedrigt | erhöht |
| Atemfrequenz | verdoppelt (40/Min.) | normal | etwas erhöht ( 28 ) evtl. psychisch | | |
| Blutdruck | erhöht (140/120) | erhöht (155/100) | erhöht (130/100) | | |
| Neigung zu Schweissausbrüchen | sehr stark | keine | keine | keine | keine |
| Appetit | wechselnd | gut | wechselnd | gut | mässig |
| Blutsenkung | normal | normal | | | |
| Blutzucker | erhöht (110 mg%) | | erhöht (130 mg%) | | |
| Blutbild: | | | | | |
| Hb | herabgesetzt (65%) | herabgesetzt (72%) | herabgesetzt (75%) | herabgesetzt (65%) | |
| Erythrozyten | herabgesetzt (3,7) | herabgesetzt (3,8) | herabgesetzt (4,1) | herabgesetzt (3,9) | |
| Leukozyten | normal | normal | normal | Leukopenie | |
| Lymphozyten | normal | Lymphopenie | normal | Lymphopenie | |
| Eosinophile | normal | normal | normal oder erhöht (9) | | |
| Blut-Ca mg% | erhöht (12,0) | | erhöht (9) | normal | |
| Blut-Phosphor, anorganisch | erhöht (6,1) | | | | |

Sektionsbefunde siehe umseitig

Osteogenesis imperfekta congenita

| | Fall Fi.,Karin | Fall Fl.,Klaus |
|---|---|---|
| **Sektionsbefunde:** | | |
| Knochen/makrosk. | Frakturen siehe da | Frakturen siehe da |
| Knochen/mikrosk. | Faserknochen,z.T. verkalkte Knorpelgrundsubstanz | spärliche Knochenbalken |
| Osteoblasten | wenig und deformiert | viele, aber ungeordnet |
| Knochenmark/makr. | z.T. schleimartig | o.B. |
| Muskel-/Unterhautfettgewebe | zart | Unterhautfettgewebe fehlt fast völlig |
| Thymus | klein (3 g) | normale Größe |
| Hypophyse | histologisch wenig differenziert | o.B. |
| Thyreoidea | gross | normale Größe |
| Nebenniere | o.B. | Aplasie der Glomerula |
| Genitalien | o.B. | Samenblase unterentwickelt |
| Innere Organe und Todesursache | katharralische Bronchitis und Bronchiolitis | Bronchopneumonie |
| Alter beim Tode | 3 Monate | 1 Monat |

## Therapie

Bei unseren eigenen Fällen gestaltete sich die Behandlung gleich denen in der Literatur beschriebenen schwierig. Die beiden Säuglinge waren nicht lebensfähig, während uns der überlebende Fall von Osteogenesis imperfecta congenita erst in einem Zustand schwerster Deformierungen überwiesen wurde. Bei einem unserer Mädchen mit Osteopsathyrose trat die Krankheit ohne Therapie in ein bis jetzt anhaltendes Latenzstadium. Bezüglich unserer Medikation mit Thymus und Ossopan bei dem zweiten Fall siehe dort.

BETTMANN beobachtete und behandelte einen Fall 11 Jahre lang, ohne eine Heilung zu erreichen. Er versuchte es auf innersekretorischem Wege mit Hypophysin, Thyreoidin, Ovoglandol, Hormin (einem Kombinationspräparat), mit osteotrophen Mitteln: Vigantol, Ossophytin, Eigenblut und diätetisch mit Phosphor-Lebertran, Mohrrübensaft, Rubio, endlich mit Medikamenten, die den Phosphorspiegel beeinflussen: Tonophosphan, Strontium, Recresal u. a. m., dann Höhensonne, Freiluft, Massage, Rö-Bestrahlungen der Ovarien. Der Patientin konnte nicht geholfen werden. BETTMANN und BLENCKE halten das auch für unmöglich, da es sich um eine irreversible Wachstumsschwäche handle. - Andererseits sind Heilungen durchaus erfolgt, sogar mit Verschwinden der blauen Skleren in einem Falle (153).

Endocrine Substanzen als Therapeutica wurden zum Teil propagiert (36, 52. - Folgende zitiert von 153: CHISHOLM, BOLTON, HUNTER, SCHUCHARDT), wohl deshalb, weil man innersekretorische Störungen beobachtet hatte. Die meisten aber enttäuschten. So verfehlten Schilddrüsenpräparate die erhoffte Wirkung (7, 10, 140, 163, 229. - REBBELING und SCHOLZ, zit. v. 10). Nur SCHUCHARDT will mit Thyreoidin Besserung erzielt haben (zit. v. 10). Hypophysochrom versagte ebenfalls (229), Nebennierenmittel (LEWY und SCHOLZ, zit. v. 10), speziell Adrenalin dgl. (10 u. a.). - Auch über die Keimdrüsen wollte man die Osteogenesis imperfecta beeinflussen, was in einem Falle mit Viosterol gelang (133), während Testiglandol die Frakturbereitschaft erhöhte. Bei einem anderen Patienten, der in Amerika 10 Monate lang mit Sexualhormonen behandelt wurde, traten innerhalb dieser Zeit keine erneuten Brüche auf, und die Ossifikation ohne vorzeitigen Epiphysen-

schluß wurde beschleunigt. Aber die sekundären Geschlechtsmerkmale entwickelten sich, gingen allerdings 10 Monate nach Abschluß der Therapie wieder zurück (272). Einen solchen Eingriff in die Persönlichkeit wird man wohl nur im äußersten Notfall wagen, vorausgesetzt, daß sich diese Methode wirklich für die Dauer bewähren sollte. - Auf die Medikation mit Thymusextrakten wird später eingegangen.

Mit V i t a m i n D sind viele Experimente gemacht worden (36, 52, 210), nach denen allerdings selten Besserung eintrat (43, 48, 112), wohl aber Mißerfolge (33, 68, 88, 122, 241 u. a.), während Ergosterin in Verbindung mit kalkreicher Kost (83) bzw. mit Calc.lactidum und Strontium gewirkt haben soll. Der letzte Versuch konnte nur 1 1/2 Jahre verfolgt werden (53). Die Autoren stehen im allgemeinen sogenannten "Heilungen" mit Skepsis gegenüber. Sie sind ja auch bei der Osteogenesis imperfecta schwer zu beurteilen, da frakturlose Perioden in das "normale Krankheitsgeschehen" gehören und nicht mit Sicherheit auf ein Medikament zurückgeführt werden können. Bei einem Patienten wurde durch Vigantol eine Verdickung der Knochen erreicht, aber keine vermehrte Kalkeinlagerung (25), in einem anderen Falle nach Vitamin - D - Stößen auch letzteres. Aber nachdem das Kind gestorben war, stellten sich u. a. Kalkmetastasen in den Nieren heraus (80). Es wird sogar vor Vigantolgaben gewarnt, da es die Kalkretention fördere und der Kalkgehalt bei der abnormen Knochenbrüchigkeit normal (10)), das Skelettsystem aber nicht die Fähigkeit besitze, genügend Kalk aufzunehmen (55, 131). - Die Auswirkungen der Höhensonne sind unterschiedlich, sowohl negativ (122, 139, 241), fraglich (77, 88, 133, 201. - LEHNHARDT, zit. v. 153), als auch positiv und zwar bei intensiver Bestrahlung (KLEINSCHMIDT und RIBADEAU, zit. v. 153).

Mit C a l z i u m wurden ebenfalls therapeutische Versuche gemacht und manchmal Besserungen erzielt, allerdings immer in Verbindung mit anderen Mitteln, z. B. mit Phosphor-Lebertran (22), mit Ergosterin, Höhensonne, Vitaminen und Quecksilber (52, 83, 133, 201). O. SCHMIDT gibt neben Ca-Citricum Clor-Natrium, Kartoffelentzug, Bäder und Freiluft an. Oben wurde bereits ein Fall der Literatur gebracht, der 1 1/2 Jahre frakturfrei war nach Behandlung mit Ca-lactidum, Ergosterin, Redoxon und Strontium (53). Es fragt sich nun, ob eines dieser Medikamente und welches den

Ausschlag gegeben. LEHNHARDT (zit. v. 153) ist der Meinung, daß Strontium einen Reiz auf das osteogene Gewebe ausübe. Er erzielte in drei Fällen bei zusätzlicher Therapie mit Kalklebertran und Höhensonne Erfolge, während ähnliche Kombinationen völlig ohne Wirkung blieben, so Kalkpräparate mit Phosphor, Höhensonne, Vitaminen, Diät, Arsen, Phytin, Pituitrin, sowie Sol-, Sauerstoff-, Licht- und Luftbäder und auch Strontium (7, 10, 22, 68, 122, 139, 244, 241), sodaß an wirklichen Heilungen höchstens einige fragliche übrigbleiben.

Die Verabreichung von P h o s p h o r mit anderen Therapeutica blieb, wie schon erwähnt, bis auf einen Fall erfolglos. Letzterer bekam Phosphor-Lebertran und Calcium (22). Entsprechend gute Ergebnisse, allerdings nur mit Phosphor-Lebertran, sind bekannt (7, 103, 229, - BAUM, HABERS und LOOSER, zit. v. 153), aber schlechte blieben nicht aus (142). - Da der Phosphorspiegel bei der Osteogenesis imperfecta bei der Mehrzahl der Patienten normal und sogar erhöht sein kann, dürfte von dieser Seite aus wohl keine bedeutende Besserung zu erwarten sein.

Außer o. a. Erfahrungen mit Ph- L e b e r t r a n soll reiner Lebertran, Salzsäuremilch und eiweisreiche Kost in Amerika günstigen Einfluß auf die Knochenbrüchigkeit gehabt haben (174), während andere von ausschließlicher Lebertranbehandlung nichts Positives zu berichten wissen.

Eine wesentliche Bedeutung der V i t a m i n e ist aus den bereits besprochenen Fällen und anderen nicht ersichtlich. Immerhin möchte DIETRICH ihnen einen gewissen Einfluß bezüglich der Heilung nicht absprechen. - Möhrensaft soll besonders gut sein (43, 153). Bei einem Patienten hätten sich 65 subcutane Injektionen von 0,5 ccm Pferdeserum täglich als gut gegen die Knochenbrüchigkeit erwiesen (126).

S t r o n t i u m und T h y m u s sind wohl die einzigen Präparate der bisherigen Forschung, die einigermaßen erfolgversprechend sind. Beide förderten den Kalkansatz am meisten (252). Strontium soll einen Reiz auf das osteogene Gewebe ausüben (LEHNHARDT, zit. v. 153) und ihm die Fähigkeit geben, Kalksalze aufzunehmen (26). Negative Ergebnisse sind bei diesen Experimenten allerdings auch zu verzeichnen (7, 214, 232, 241), aber die Zahl der positiven beträgt etwa 2/3 (26, 53, 153, 210. - LEHNHARDT zit. v. 153). - Bei Versuchen mit thymektomierten Katzen trat nach Injektionen von

Thymus nach drei Monaten reichlich Kallusbildung und Knochenheilung ein, bei nicht behandelten dagegen keine. Und bei täglichen per-os-Gaben von mehreren Gramm kam es innerhalb von 2 Jahren nicht mehr zu Brüchen (227), wohl aber nach Einstellung der Behandlung zwei Monate danach (94). In den USA wird Thymus sogar praenatal angewandt (219). Auch anderweitige Heilungen mit Extrakten der inneren Brustdrüse sind bekannt (59, 88), während KIENBÖCK keine beschreibt. Röntgenbestrahlungen des Thymus (170) und Serumgaben von Kindern mit funktionstüchtiger Brustdrüse wurde vorgeschlagen (73).

Bei unserem Kind U. haben wir uns diese Erfahrungstatsache zunutze gemacht und ihr eine intensive Thymus-Strontin-Ultravioletbestrahlungskur zugute kommen lassen, sowie ein Vitamin-Lebertran-Präparat und eiweißreiche Kost mit überraschendem Anfangserfolg: die Heildauer war im Leben der Pat. erstmalig regelrecht und der Gehalt an Kalk im ganzen normal. Nach einem Rückschlag in der KIENBÖCK'schen Krisenzeit und den Wintermonaten brachte das Knochenvollpräparat Ossopan in sechs Wochen die Frakturstelle fast völlig zur Heilung und gab dem Skelettsystem wieder die nötige Festigkeit durch normalen Gehalt an Kalk, während das Absetzen jeglicher Medikamente einen erneuten Bruch nach sich zog.

Und nun noch zu der Frage der K n o c h e n o p e r a t i o n e n bei der Osteogenesis imperfecta. Es gibt Autoren, die zwecks guter Kallusbildung multiple Infraktionen setzen möchten (15). - Früher war die blutige Osteotomie wegen der schlechten Heilung gefürchtet (EWALD, STROTE und SCHRÖDER, zit. v. 31). Aber schon SONNENSCHEIN hielt sie damals für durchaus diskutabel, und später wurden bereits die ersten Erfolge verzeichnet (139). SMITH verwendete in vier Fällen homoioplastische Tibiaspäne von Spendern, d. h. periostlose Corticalisteile mit Markschicht und erzielte mit diesen Transplantaten sehr gute Ergebnisse. Alle vier Patienten bekamen dickere Knochen, sie erreichten volle Belastungsfähigkeit, was vorher nicht der Fall war, - Bei unserem Kind Sch., das bisher wegen seiner Pseudarthrosen noch nie gelaufen, wollen wir nach Stärkung des Skelettsystemes durch Thymus und Strontium größere Operationen dieser Art in Erwägung ziehen.

So sind die Aussichten bezüglich der Therapie der abnormen Knochenbrüchigkeit doch nicht mehr so hoffnungslos wie

früher, und bei eingehender Erforschung dieses pathologisch-physiologisch recht unklaren Kapitels werden sich wohl noch manche Möglichkeiten eröffnen.

D i e  L e b e n s s c h i c k s a l e dieser Patienten sind dem Grade der Krankheit entsprechend verschieden. Die der leichteren Fälle unterscheiden sich kaum von denen gesunder Menschen. Wohl aber besteht die Gefahr, daß bei den Nachkommen das Leiden in stärkerem Grade wieder auftritt.

Bei den schwereren Fällen können die Komplikationen im Kleinkindalter anfangen. Die Kranken sind viel oder ständig bettlägerig und erleben damit von vorneherein eine Fehlentwicklung. Der regelmäßige Schulbesuch wird problematisch und damit auch die Berufsausbildung. Manche kommen gar nicht soweit, sondern liegen ihr Leben lang verkrüppelt bei den Eltern oder in Heimen.

Diejenigen, denen die Zeit nach der Pubertät Heilung oder Besserung bringt, können in den oft jahre- oder jahrzentelangen Latenzperioden nachholen, was sie an Schulung zum Existenzkampf brauchen. - Bezüglich der Ehe aber ist immer wieder auf die große Gefahr für den ev. Nachwuchs hinzuweisen. Würde diesem geg. ein Siechtum erspart bleiben, so ist doch die Hoffnung, daß er relativ vollwertige Mitglieder für Ehe-, Berufs- und Volksgemeinschaften hervorbringen könne, gering. Und die Aussicht, daß das eigene Kind einmal den mittleren Weg gehen müßte, d. h. weder ein völlig hilfloser, noch ein gesunder, leistungsfähiger Mensch würde, dürfte auch nicht ermutigend für die Eltern sein. Daher kann sich das Familienleben des Osteopsathyrotikers geringeren Grades ebenfalls kaum normal entwickeln. Es sei denn, es gelänge doch noch nach so vielen Versuchen, ein wirksames Heilmittel gegen diese hartnäckige Krankheit zu finden.

## B e s p r e c h u n g  d e r  E r g e b n i s s e.

Bei unseren Kindern fällt die Beteiligung des neuromuskulären Apparates auf. Vgl. die Motilitätsneurose, HERTER-HEUBNER, bei Fall,u. die nervösen Magenbeschwerden von Fall Sch. und die ätiologisch völlig unklaren, plötzlich auftretenden und ohne Therapie wieder

verschwindenden Lähmungen bei Fall V. - Bei letzterer ist außerdem auf Grund der leichten Hämatombildung eine Störung des Gefäßsystemes bzw. der Blutgerinnung und -bildung im Sinne einer Thrombasthenie anzunehmen. Auch die deutliche Anämie bei unseren Kindern weist in diese Richtung. - Außer dem Knochenmark und dem Muskelgewebe zeigen unsere Fälle schwache Sehnen und Gelenkbänder, die ihren Ausdruck in der Überstreckbarkeit der Gelenke und in Knicksenkfüßen finden. Letztere bildeten sich bei Belastung (Fall U., Fall V.). - In der hiesigen Klinik wurde ein Kind mit Bindegewebsschwäche behandelt, daß gleichzeitig blaue Skleren, aber keine Knochenbrüchigkeit hatte. Wiederum ein Zeichen dafür, wie eng diese Symptome gekoppelt sind, was entwicklungsgeschichtlich ja leicht verständlich.
Aber auch das vegetative Zentrum des Gehirnes scheint bei den Osteopsathyrotikern in Mitleidenschaft gezogen zu sein, was in der Literatur nicht erwähnt wird. Blutdruck, Atemfrequenz und Temperatur weisen bei unseren Kindern anormale Werte auf (erhöhte, bezüglich Blutdruck und Atemfrequenz, ab und zu erniedrigte bezüglich der Temperatur).
Interessant sind die Sektionsbefunde der endocrinen Drüsen unserer beiden an Osteogenesis imperfecta congenita früh Verstorbenen. Während das eine außer den unterentwickelten Samenblasen das völlige Fehlen der Glomerulosa-Schicht der Nebennierenrinde zeigt, ist bei dem anderen die Thyreoidea relativ groß, der Thymus besonders klein mit nur 3 g und die Hypophyse, als Zentrum der inneren Sekretion, histologisch wenig differenziert, die Struktur des Cytoplasmas undeutlich. Denkt man in diesem Zusammenhang an den auffallend kleinen Wuchs und die anormale Form des Türkensattels unserer Kinder, so kommt man der endocrin-hypophysären These von LINDEMANN/LUTTEROTTI bezüglich der Genese der Osteogenesis imperfecta näher. - Es sei hier noch einmal auf den gestörten Kohlehydratstoffwechsel hingewiesen mit Hyperglykämie (Fall Sch., Fall U.) und gestörter Blutzuckerkurve nach einem Probefrühstück (Fall U.).
Aus diesen Beispielen ist wohl ersichtlich, daß bei der Knochenbrüchigkeit alle drei Keimblätter in Mitleidenschaft gezogen sind: Ektoderm mit Gehirn und Nerven, Mesoderm mit den Stützgeweben, einschließlich des Knochenmarkes, Endoderm mit Beteiligung der Drüsen innerer Sekretion.

## Zusammenfassung

In dieser Dissertation ist versucht worden, einen Überblick über das Krankheitsbild der Osteogenesis imperfecta congenita et tarda zu geben. Als Grundlage dienten Arbeiten bzw. Referate über solche von rund 275 Autoren. Die modernste der umfassenden Abhandlungen stammt von S. KRAMER/Würzburg. Sie kam vor fast 20 Jahren heraus. Die vorliegende Arbeit baut auf dieser Tradition auf und versucht, die verschiedenen Thesen auf einen Nenner zu bringen, soweit das bei dem vorhandenen Material möglich war.

Was die Frage nach der Ätiologie der angeborenen Knochenbrüchigkeit betrifft, so kann eine eindeutige Antwort nicht erbracht werden. Die Ergebnisse der Dissertation aber lassen mit LINDEMANN/LUTTEROTTI eine hypophysäre Genese vermuten. -
Die Casuistik bringt zwei Fälle von Osteopsathyrose und drei von Osteogenesis imperfecta congenita, von denen zwei in den ersten Lebensmonaten starben. - Bezüglich der Therapie, der die Fragilitas ossium bisher fast immer getrotzt hat, möchte die Dissertation an frühere und neuere Versuche mit Thymusextrakt erinnern, die schon 1928 in Deutschland durchgeführt wurden, wieder in Vergessenheit gerieten und heute in den USA den Leidenden Heilung gebracht haben sollen. Auch eines unserer kranken Kinder, das wir in der hiesigen Klinik damit behandelten, sprach anfänglich gut darauf an und wurde nach zusätzlichen Gaben des Knochenvollpräparates Ossopan gebessert, während das Absetzen der Medikamente zu einem Rückschlag führte.

Die Arbeit ist bemüht, das Wesen der Osteogenesis imperfecta nicht in einem isoliertem Schaden des Knochensystemes zu suchen, sondern als Allgemeinerkrankung darzustellen, wobei die multiplen Frakturen allerdings im Vordergrund stehen. Alle drei Keimblätter sind beteiligt. Diese Beobachtung stützt die Auffassung von LUNGWITZ, daß eine Krankheit nicht nur ein Organ oder mehrere erfasse und die übrigen gesund blieben, sondern daß neben den manifest kranken "mehr oder weniger kranke bis fast gesunde" zu beobachten wären, der Einheit des menschlichen Körpers entsprechend.

Herrn Professor Dr. N i e d e r e c k e r
möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas und für die Übernahme des Referates herzlich danken.

Nicht minder gilt mein Dank Herrn Oberarzt Dr. W e i t n a u e r für seine freundlichen Ratschläge.

## Literaturverzeichnis


| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. | ABRUZZINI | : | Die Glasmenschen | Zorg. ges. Chir. Nr. 60 1933 Ref. |
| 2. | ACUNA, MAMERTO: | | Über einen Fall von Osteopsatyrose | Zbl. ges. Khk. Nr. 29 1934 Ref. |
| 3. | ALTMANN | : | Über den feineren Bau des Schläfenbeines bei O. i. c. und t. | Zbl. ges. Khk. Nr. 31 1936 Ref. |
| 4. | AMIBALDI | : | Lobstein'sche Krankheit | Zorg. ges. Chir. Nr. 92 1939 Ref. |
| 5. | APERT | : | Die Menschen aus Glas | Zbl. f. Khk. Nr. 23 1930 Ref. |
| 6. | ASSMANN/ v. BERGMANN | : | Lehrbuch der Inneren Med. | Springer Verlag 1942 |
| 7. | BAMBERG | : | Über angeborene Knochenbrüchigkeit | Zschr. orth. Chir. Nr. 33 1913 Ref. |
| 8. | BAUMM | : | Osteogen. imp. | Berichte ges. Gyn./Geb Nr. 35 1923 |
| 9. | BASCH | : | Über die Thymusdrüse | Zschr. orth. Chir. Nr. 33 1913 Ref. |
| 10 a) | BAUER, H. K. | : | Über Identität und Wesen der sog. Osteops. idiop. und Osteogen. imp. | Zschr. Chir. Nr. 16 1920 |
| 10 b) | BAUER, H. K. | : | Über Osteogen. imp. | Zschr. orth. Chir. u. a. Nr. 40 1921 Ref. |
| 11. | BELL | : | Einige neue Stammbäume hereditärer Leiden | Zbl. ges. Khk. Nr. 25 1931 Ref. |
| 12. | BENDER/ LADIGINSKY | : | Zur Frage der Osteog. i. | Zbl. ges. Khk. Nr. 35 1939 Ref. |
| 13. | BERNBECK | : | Kinderorthopädie | G. Thieme-Verlag 1954 |
| 14. | BESSERER | : | Über O. i. bei gleichzeitiger Myast. gravis der Mutter | Ärztl. Forschung u.a. 3. Jhrg. 1949 Ref. |
| 15. | BETTMANN, E. | : | 11-jährige Beobachtung u. therap.Versuche bei einem Falle von echter Osteopsythyrose | Arch. Orth. u.U-Chir. Bd. 26 1928 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 16. | BIEBL | : | Beitrag zur Frage der O. i. | Berichte ges. Gyn./ Geb. Bd. 9, 1926, Ref. |
| 17. | BIERRING | : | Beitrag zur Auffassung der O. i. c. u. Op. als einheitl. Störung | Zbl. ges. Khk. u. a. Bd. 38 1934 Ref. |
| 18. | BLENCKE, A. | : | Über das gemeinsame Vorkommen von Kn.-brüchigkeit mit blauen Skleren ... | Zorg. ges. Chir. Bd. 45 1924 |
| 19. | BLOCK | : | Über Kn.-brüchigkeit u. blaue Skleren | Zschr. orth. Chir. Bd. 47 1926 Ref. |
| 20. | BOENTE | : | O. i. | Z. Orthop. u. a. Bd. 65 1936 Ref. |
| 21. | BOLTON | : | Beitrag zur Kenntnis der Pathog. der Frag. ossium c. | Blner klin. Wschr. 1919 Ref. |
| 22. | BOOKMANN | : | Der Stoffwechsel bei O. i. | Zbl. ges. Khk. Bd. 81 1915 Ref. |
| 23. | BOURG | : | Die periostale Dysplasie | Zbl. ges. Khk. Bd. 24 1930 Ref. |
| 24. | BOSCH, O. | : | O. i. u. O p. | Zschr. orth. Chir. Bd. 55 1931 Ref. |
| 25. | BRATUSCH | : | O. i. | Zschr. orth. Chir. Bd. 52 1930 Ref. |
| 26. | BREUER, J. | : | Zur Therapie der O p. | Zschr. orth. Chir. u. a. Bd. 56 1932 Ref. |
| 27. | BROCA, FRANCAIS | : | Dysplasie periostale | Zschr. orth. Chir. Bd. 32 1913 Ref. |
| 28. | BROMER | : | O. i. | Zbl. ges. Khk. Bd. 29 1934 Ref. |
| 29. | BRÜNING | : | Über Regeneration bei Kn. systemerkrkg. | Zorg. ges. Chir. Bd. 55 1931 Ref. |
| 30. | BUCHHOLZ | : | O. i. | Zschr. orth. Chir. Bd. 47 1926 Ref. |
| 31. | BÜTTNER/EYSH. | : | Die angeb. Verbiegungen u. Pseudar. des Unterschenkels | Erg. Chir. u. Orth. Bd. 36 1950 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 32. | BURNELL | : | Ein Fall von intrauterinen Frakturen | Berichte Gyn/Geb. Jhg. 35 1923 Ref. |
| 33. | BUSCH, G. | : | Zum Krankheitsbild der Op. | Zschr. orth. Chir. u. a. Bd. 55 1931 Ref. |
| 34. | CATEL | : | O. i. familiaris | Zschr. orth. Chir. Bd. 57 1932 Ref. |
| 35. | CHONT, L. K. | : | O. i. | Zorg. ges. Chir. Bd. 105 1942 Ref. |
| 36. | CHU, Liu | : | O. i. | Zbl. ges. Khk. Bd. 38 1941 Ref. |
| 37. | CLANAHAN | : | O. i. cong. | Zorg. ges. Chir. Bd. 8 1920 Ref. |
| 38. | COOLEY | : | Mineralstoffwechsel 1 Fall von O p. | Zbl. ges. Khk. Bd. 31 1936 Ref. |
| 39. | CORRERA | : | Das klin. u. röntg. Bild der O p. | Zbl. ges. Khk. Bd. 27 1934 Ref. |
| 40. | CRONENTAL | : | Über O p. hereditaria | Zbl. ges. KhK. Bd. 28 1934 Ref. |
| 41. | CROOKS | : | 2 ungewöhnl. Fälle von O. i. | Zbl. ges. Khk. Bd. 27 1934 Ref. |
| 42. | CRUCKET | : | 1 Fall v. Kn. brüchigkeit | Zbl. ges. Khk. Bd. 39 1942 Ref. |
| 43. | CZERNY | : | Die Ernährungstherapie der O p. | Bln. klin. Wschr. 1919 Ref. |
| 44. | DANELIUS | : | O. i. | Berichte ges. Gyn./Geb. Bd. 26 1934 Ref. |
| 45. | DAUBENSPECK | : | Pseudarthrosebehandlung bei O p. | Zorg. ges. Chir. Bd. 98 1940 Ref. |
| 46. | DEREUX | : | Beitrag zur Kenntnis der infant. Osteomalazie | Zbl. ges. Khk. Bd. 20 1927 Ref. |
| 47. | DEUTSCH | : | Kompressionsmyelitis bei O p. | Zorg. ges. Chir. Bd. 78 1936 Ref. |
| 48. | DIETRICH | : | Vergleichende Untersuchungen über Chondrodys u. O.i. | Festschr. Akad. prakt. Med. 1915 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 49. | DIETRICH | : | Regenerationsvorgänge bei O. i. | Zschr. orth. Chir. Bd. 53 1931 Ref. |
| 50. | DIETRICH | : | Angeborene Kn. brüchigk. | Zbl. ges. Khk. Bd. 24 1930 Ref. |
| 52. | DREYFUSS | : | Ein Fall von periostaler Dysplasie | Zbl. ges. Khk. u. a. Bd. 32 1937 Ref. |
| 53. | DREYFUSS | : | Ein geheilter Fall von angeborener Kn. brüchigk. | Zbl. ges. Khk. Bd. 31 1936 Ref. |
| 54. | DUVAL | : | Alte symmetr. Frakturen der Femurdiaphysen | Zschr. orth. Chir. Bd. 68 1938 Ref. |
| 55. | EIKEN | : | Über O. i. | Blner klin. Wschr. 1921 Ref. |
| 56. | ELLIS | : | 4 Fälle von Frag. oss. | Zbl. ges. Khk. Bd. 26 1936 Ref. |
| 57. | EWALD | : | Über O p. idiop. | Zorg. ges. Chir. Bd. 4 1914 Ref. |
| 58. | FABERI | : | Über die Pathog. der O. i. | Zbl. ges. Khk. u. a. Bd. 27 1934 Ref. |
| 59. | FAIRBANK | : | Einige Bemerkg. über O. i. | Zorg. ges. Chir. Bd. 52 1931 Ref. |
| 60. | FAHR | : | Über O. i. | Zbl. ges. Khk. Bd. 20 1927 Ref. |
| 61. | FANGE | : | Ein Fall von O.i. | Zbl. ges. Khk. Bd. 78 1913 Ref. |
| 62. | FEER, E. | : | Lehrbuch der Khk. (O. i.) | O. Fischer, Jena |
| 63. | FERRI | : | 1 Fall von angeb. Kn. brüch. | Zbl. ges. Khk. Bd. 18 1925 Ref. |
| 64. | FORTINA, A. | : | O. i. cong. | Zorg. ges. Chir. Bd. 122 1952 Ref. |
| 65. | FOUKS | : | O. i. | Berichte ges. Gy./Geb. Bd. 39 1939 Ref. |
| 66. | FRAEKOWIAK | : | Über das Krankheitsbild O. i. c. und O. i. tarda | Zbl. ges. Khk. Bd. 40 1943 Ref. |
| 67. | FRÄNKEL | : | Rö. Untersuchg. bei 1 Fall von O.i. | Zorg. ges. Chir. Bd. 2 1913 Ref. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 68. | FRANGENHEIM | : | Die angeb. System-erkrkg. des Skelettes | Erg. Chir./Orth. Bd. 4 1912 |
| 70. | FRANKE | : | Über O. i. | Zschr. orth. Chir. Bd. 41 1921 |
| 71. | FRASER | : | Frag. ossium tarda | Zbl. ges. Khk. Bd. 30 1935 Ref. |
| 72. | FRIEDMANN | : | Idiop. O p. | Zbl. ges. Khk. Bd. 21 1928 Ref. |
| 73. | FRONTALI | : | Angeb. Kn. brüchig-keit und Thymus | Zbl. ges. Khk. Bd. 10 1920 Ref. |
| 74. | FROSCH | : | Beiträge zur idiop. O p. | Zorg. ges. Chir. Bd. 46 1929 Ref. |
| 75. | FUNK, Paul | : | Beitrag zur Kenntnis der O p. | Z. Orthop. u. a. Bd. 100 1941 Ref. |
| 76. | FUSS | : | Die erbliche O p. | Zorg. ges. Chir. u. a. Bd. 75 1936 Ref. |
| 77. | GATTI | : | O p. | Zbl. ges. Khk. Bd. 29 1934 Ref. |
| 78. | Gesellschaft für Khk. | : | Berichte kinder-ärztlicher Gesell-schaften | Kinderärztliche Praxis Jhg. 7 1936 |
| 79. | GIORGI | : | O p. und endocrine Drüsen | Zorg. ges. Chir. Bd. 14 1921 Ref. |
| 81. | GLANZMANN, E. | : | Familiäre O. i. und ihre Behandlung mit Vit. D-Stoss | Bull. Schw. Akad. Wiss. Bd. 1 1945 |
| 82. | GLANZMANN, E. | : | O. i. und O p. idiop. | Zorg. ges. Chir. Bd. 83 1937 Ref. |
| 83. | GLEICH | : | O.i. tarda | Zorg. ges. Chir. u. a. Bd. 51 1930 Ref. |
| 83 a) | GLOVER | : | O. p. | Zorg. ges. Chir. Bd. 20 1922 Ref. |
| 84. | GÖTZ | : | Über O. i. | Ber. ges. Gyn./Geb. Bd. 10 1926 Ref. |
| 84 a) | GOIN | : | Die idiop. O p. | Zorg. ges. Chir. Bd. 63 1933 Ref. |
| 85. | GORDON | : | O. i. congenita | Zbl. ges. Khk. Bd. 22 1929 Ref. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 86. | GORTER | : | Über die Behandlg. der Kn.-brüch. mit Thymusdrüse | Zbl. ges. Khk. u. a. Bd. 24 1930 Ref. |
| 87. | GREIL | : | Entstehg. angeb. Kn. brüch. | Zorg. ges. Chir. Bd. 24 1924 Ref. |
| 88. | GREPPI | : | Beitrag zum klin. Studium der O. i. | Zbl. ges. Khk. Bd. 27 1934 Ref. |
| 89. | GRIMM | : | 2 Fälle von O p. | Blner klin. Wschr. 1919 Ref. |
| 90. | GROSSER | : | Grundriß der Entwicklungsgeschichte | Springer Verlag Bln. 1945 |
| 92.93. | GRUBER | : | Chondrodys.u. O. i. derselben Frucht | Zbl. ges. Khk. u. a. Bd. 32 1937 Ref. |
| 94. | GRUBER | : | Zur Kenntnis u. Kritik der O. i. cong. | Ärztl. Forschung Jhg. 3 1949 Ref. |
| 95. | GUGGISBY | : | Über O. i. | Ber. ges. Gyn./Geb. Bd. 44 1942 Ref. |
| 95 a) | GYLLENSWÄRD | : | O. i. u. blaue Skleren | Zbl. ges. Khk. u. a. Bd. 27 1934 Ref. |
| 96. | HAASE, H. | : | Über Knochenbrüchigkeit | Zorg. ges. Chir. Bd. 104 1942 Ref. |
| 97. | HÄSSNER, H. | : | Beiträge zur Lehre fetaler Knochenkrankheiten | Path. der Entwicklung Bd. 1 1914 Ref. |
| 98. | HALBERTSMA | : | Über familiäre O p. idiop. | Zbl. ges. Khk. Bd. 31 1936 Ref. |
| 99. | HAMMER | : | Lehre vom Status thymic. | Jh. buch der Khk. Bd. 129 1930 Ref. |
| 100. | HANSEN | : | Die Phosphataseaktivierg. bei O. i. | |
| 101. | HANSON | : | Über den Einfluß des Viosteroles ... bei O. i. | Zorg. ges. Chir. Bd. 75 1936 Ref. |
| 102. | HANSSEN | : | O p. | Zorg. ges. Chir. Bd. 15 1922 Ref. |
| 103. | HARBERS | : | O p. | Blner klin. Wschr. 1921 Ref. |
| 104. | HARNETT | : | 2 Fälle von O. i. bei Indern | Zorg. ges. Chir. Bd. 70 1935 Ref. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 105. | HART | : | Über die anat. Grundlage der O p. | Zorg. ges. Chir. Bd. 6 1914 Ref. |
| 106. | HASS | : | O p. idiop. | Zschr. orth. Chir. Bd. 40 1921 Ref. |
| 107. | HASSMANN/ VERDINO | : | Zur Kenntnis der O. i. | Zbl. ges. Khk. u. a Bd. 28 1934 Ref. |
| 108. | HEDBERG | : | 1 Fall von O. i. | Zbl. ges. Khk. u.a. Bd. 40 1943 Ref. |
| 109. | HEIDSIECK | : | Beckenfehlform bei O. i. | Zorg. ges. Chir. Bd. 97 1940 Ref. |
| 110. | HEIN | : | Über O. i. | Zorg. ges. Chir. Bd. 43 1928 Ref. |
| 111. | HEISE | : | 1 Fall von O. i. cong. | Zbl. ges. Khk. Bd. 36 1939 Ref. |
| 112. | HEISE | : | DD zwischen O p. idiop. u. kindl. Skorbut | Zbl. ges. Khk. Bd. 22 1929 Ref. |
| 113. | HENNESSY | : | O. i. | Zbl. ges. Khk. Bd. 28 1934 Ref. |
| 114. | HERR | : | Ein typ. Fall von O. i. | Zbl. ges. Khk. u.a. Bd. 34 1938 Ref. |
| 115. | HILGENFELDT | : | Beitrag zum Krankheits-bild der ... Kn.brüchigk. | Zschr. orth. Chir. Bd. 59 1938 Ref. |
| 116. | HILLS | : | Kn.brüch. ... in 5 Generationen | Zbl. ges. Khk. Bd. 33 1937 Ref. |
| 117. | HOF | : | Über O. i. | Zorg. ges. Chir. Bd. 55 1931 Ref. |
| 118. | HOFFA | : | Orthop. Chir. (O. i.) | Enke Verlag/Stuttgart 1925 |
| 119. | HOHLFELD | : | O. i. | Zbl. ges. Khk. Bd. 61 1905 Ref. |
| 120. | HOLCOMB | : | Eine Familie mit angeb. Knochenbrüchigkeit | Zbl. ges. Khk. Bd. 26 1934 Ref. |
| 121. | HOLLER | : | Zur Frage des Kalkstoff-wechsels bei ... O. i. | Zbl. ges. Khk. Bd. 20 1927 Ref. |
| 122. | HORSCH | : | Das Krankheitsbild der O. i. tarda | Zorg. ges. Chir. Bd. 90 1938 Ref. |
| 123. | HORTEMO | : | Intrauterin diagnest O. i. | Zbl. ges. Khk. Bd. 47 1954 Ref. |
| 124. | HUGGINS | : | Versuche zur Theorie der Osteogenesis | Zbl. ges. Khk. Bd. 32 1937 Ref. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 125. | HUNTER | : 1 Fall von O. i. | Zbl. ges. Khk. Bd. 20 1927 Ref. |
| 126. | IBRAHIM | : O p. | Zschr. orth. Chir. Bd. 44 1924 Ref. |
| 127. | INGLIS | : 1 Fall von O. i. infantil. | Zbl. ges. Khk. Bd. 25 1931 Ref. |
| 128. | JANSEN | : Wachstumsschwäche und angeb. Zwergwuchs | Zbl. ges. KhK. Bd. 20 1927 Ref. |
| 129. | JECKELN | : Systemgebundene mesenchymale Erschöpfung | Zbl. ges. Khk. Bd. 25 1931 Ref. |
| 130. | JOACHIMSTHAL | : Heilungsvorgänge bei O. i. | Zbl. ges. Khk. Bd. 76 1912 Ref. |
| 131. | JOHANNESSEN | : O. i. cong. | Zschr. orth. Chir. Bd. 39 1920 Ref. |
| 132. | JOHANSSON, S. | : 1 Fall von O. i. mit verbreiteten Gefäßverkalkg. | Zschr. orth. Chir. Bd. 43 1923 Ref. |
| 133. | KAPLAN | : 1 Fall von schwerer O p. mit Hypercalzämie | Zbl. ges. Khk. u. a. Bd. 35 1939 Ref. |
| 134. | KARDAMATIS | : Anatom. Befunde der O. i. | Zuschr. orth. Chir.u.a. Bd. 32 1913 Ref. |
| 135. | KARTAGENER | : Das Problem der Kongenitalität bei Bronchiektasen | Erg.Inn.Med./Khk. Bd. 49 1935 |
| 136. | KATSU | : Ein Beispiel von O. i. cong. | Ber.ges.Gyn./Geb. Bd. 25 1934 Ref. |
| 137. | KEENE | : 1 Fall von O. i. | Ber.ges.Gyn./Geb. Jhg.36 1925 Ref. |
| 138. | KELLOCK, T. H. | : Case of O. i. | Zschr. orth. Chir. Bd. 34 1914 Ref. |
| 139. | KETELBANT | : Von der Mutter entnommenes Kn. transplantat | Zorg.ges.Chir. Bd.73 1935 Ref. |
| 140. | KIENBÖCK, R. | : Osteomalazie, -porose, O p., | Fortschr. Rö. Bd. 62 1940 |
| 141. | KIENBÖCK, R. | : Über infantile O p. | Fortschr. Rö. Bd. 23 1915 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 142. | KIENBÖCK, R. | : | Schenkelhalsbruch bei O p. | Z. Orthop. Bd. 75 1939 Ref. |
| 143. | KLAFTEN | : | Über O. i. | Zbl. ges. Khk. u. a. Bd. 23 1930 Ref. |
| 144. | KLEINBERG | : | O. i. | Z. Orthop. u. a. Bd. 69 1939 Ref. |
| 145. | KLERCKER | : | Die Kenntnis des Stoffwechsels bei O. i. | Zbl. ges. Khk. Bd.105 1924 Ref. |
| 146. | KLOSE, E. | : | Zur Kenntnis der O p. id. | Monatsschr. Khk. Bd. 12 Nr. 7 |
| 147. | KLOTZ | : | Die Rachitis (O p. ...) | Erg. Inn. Med. Bd. 24 1923 |
| 148. | KNAGGS | : | O. i. | Zbl. ges. Khk. u. a. Bd. 28 1924 Ref. |
| 149. | KÖNIGSFEST | : | Das Krankheits-bild der O p. | Zschr. orth. Chir. u.a. Bd. 55 1931 Ref. |
| 150. | KOLACZEK | : | Bemerkenswerter Fall v. multiplen Spontanfrakturen | Zschr. orth. Chir. Bd. 33 1913 Ref. |
| 151. | KOPITZ | : | 1 interessanter Fall von O. i. tarda | Zschr. orth. Chir. u. a. Bd. 55 1931 Ref. |
| 152. | KORTEWEG | : | O. i. | Zorg. ges. Chir. Bd. 8 1920 Ref. |
| 153. | KRAMER, S. | : | O. i. cong. et tarda | Erg. Inn. Med. Bd. 56 1939 |
| 154. | KRASNJANSKI, ARONOV | : | O. i. | Zorg. ges. Chir. Bd. 76 1936 Ref. |
| 155. | KRATZEISEN | : | Beitrag zur Frage der O. i. | Ber. ges. Gyn./Geb. u. a. Bd. 5 1924 Ref. |
| 156. | KRAUS | : | O. i. u. endo-crines System | Zorg. ges. Chir. u. a. Bd. 50 1930 Ref. |
| 157. | KRINKE | : | O p. idiop. | Zorg. ges. Chir. Bd. 75 1936 Ref. |
| 158. | KÜTTNER | : | Demonstrationen | Zorg. ges. Chir. Bd. 39 1927 Ref. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 159. | LEMAIRE | : | 1 Fall von multiplen Knochenfrakturen | Zbl. ges. Khk. Bd. 18 1925 Ref. |
| 160. | LESNE | : | Lobsteinsche Krankheit | Zbl. ges. Khk. Bd. 23 1930 Ref. |
| 161. | LEVANDER | : | 1 Fall von Kn.brüchigkeit | Zbl. ges. Khk. Bd. 23 1930 Ref. |
| 162. | LEVEBOULLET, Odivet | : | Die Funktion der Thymusdrüse | Zbl. ges. Khk. Bd. 31 1936 Ref. |
| 163. | LEWY | : | O. i. idiop. | Zbl. ges. Khk. Bd. 78 1913 Ref. |
| 164. | LIESS | : | Eigentümliche Strukturveränderungen bei O. i. t. | Zbl. ges. Khk. Bd. 47 1954 Ref. |
| 165. | LINDEMANN/ LUTTEROTTI | : | Die Bedeutung hypophysärer Störungen... O. i. | Zschr. Orth. Bd. 78 1949 |
| 166. | LOESCHE, H-J. | : | Zur O. i. und ihrer eugenischen Bedeutung | Zschr. orth. Chir. Bd. 73 1942 Ref. |
| 167. | LOEFFLER | : | O. i. tarda | Zschr. orth. Chir. Bd. 46 1925 Ref. |
| 168. | LOLLI | : | Über einen Fall von O p. c. | Ber. ges. Gyn./Geb. Bd. 16 1929 Ref. |
| 169. | LUNGWITZ, H. | : | Die Psychobiologie der Krankheit | Brücke Verl. 1942 |
| 170. | LUTZ | : | O. i. tarda | Zorg. ges. Chir. Bd. 97 1940 Ref. |
| 171. | MACCIOTTA | : | Über 1 Fall von angeb. Knochenbrüchigkeit | Zbl. ges. Khk. Bd. 23 1930 Ref. |
| 172. | MALLARDI | : | 1 Fall von O p. | Zorg. ges. Chir. Bd. 28 1922 Ref. |
| 173. | MARKOFF | : | Die myelogene Osteopathie | Erg. Inn. Med./Khk. Bd. 61 1942 |
| 174. | MASTROMARINO | : | O. i. cong. praecox u. tarda | Z. Orthop. Bd. 69 1939 Ref. |
| 175. | MATSUOKA | : | Beitrag zur Lehre von der fötalen Knochenerkrankung | Zschr. Chir. Bd. 122 ungef. 1905 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 176. | MAYERHOFER | : O p. foetalis | Zschr. orth. Chir. u. a. Bd. 32 1913 |
| 177. | MENSI | : Rachitis und O p. | Zbl. ges. Khk. Bd. 27 1934 Ref. |
| 178. | MEYER | : Zur DD der Rachtis u. O p. | Zbl. ges. Khk. Bd. 21 1928 Ref. |
| 179. | MENCKHOFF, W. | : Beitrag zur Kenntnis der O. i. tarda | Zschr. orth. Chir. 1929 |
| 180. | MEIER, JÄGERMANN | : Über O p. und ihre Pathog. | Zbl. ges. Khk. Bd. 27 1934 Ref. |
| 181. | MESZ, PRUSSAK | : O p. idiop. | Zbl. ges. Khk. Bd. 27 1934 Ref. |
| 182. | MESZÖLY | : Beiträge zur Rö. diagn. der O. i. | Zbl. ges. Khk. Bd. 25 1931 Ref. |
| 183. | MIKULONSKI | : Kn.brüchigkeit bei einem luet. Säugling | Zbl. ges. Khk. Bd. 32 1937 Ref. |
| 184. | MONDOR, Sicard | : 1 Fall von O p. | Zsch. orth. Chir. Bd. 61 1934 Ref. |
| 185. | MONTARCE | : 1 Fall von O. i. | Zb. ges. Khk. Bd. 24 1930 Ref. |
| 186. | MOURIQUAND, Bernheim | : Auftreten von Kn.brüch. .. unter Mangelnahrung | Zbl. ges. Khk. Bd. 29 1934 Ref. |
| 187. | MOURIQUAND | : 1 Fall von periostaler Dysplasie | Zbl. ges. Khk. Bd. 25 1931 Ref. |
| 188. | MÜLLER, W. | : Die normale und pathol. Physiologie des Knochen | Barth Verl./Leipzig 1924 |
| 189. | NAITO | : Klin. u. histol. Untersuchg. des Zahngewebes bei O. i. | Zbl. ges. Khk. Bd. 18 1925 Ref. |
| 190. | NASILOWSKI | : 1 Fall von O. i. | Zbl. ges. Khk. Bd. 21 1928 Ref. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 191. | von NECK | : | Un cas d'O p. congenitale | Zschr. orth. Chir. u. a. Bd. 34 1914 Ref. |
| 192. | NESBIT | : | Status thymicolymphat. | Zbl. ges. Khk. Bd. 29 1934 Ref. |
| 193. | NEVJADOMSKIJ | : | ... Status thymicolym. | Zorg. ges. Chir. Bd. 41 1928 Ref. |
| 194. | NIEDERLE | : | Kasuist, Beitrag... O p. im Greisenalter | Zorg. ges. Chir. Bd. 107 1943 Ref. |
| 195. | NIKLAS | : | O. i. | Zschr. orth. Chir. Bd. 35 1916 Ref. |
| 196. | NIKOLAYSEN, Aars | : | Fragilitas ossium idiop. | Zorg. ges. Chir. Bd. 43 1928 Ref. |
| 197. | OTTENDORF | : | Idiop. O p. | Zschr. orth. Chir. Bd. 35 1916 Ref. |
| 198. | OTTLEY | : | O p. | Zbl. ges. Khk. Bd. 27 1934 Ref. |
| 199. | PALOMARES, Rubio | : | Betrachtungen über Knochenbrüchigkeit | Zbl. ges. Khk. Bd. 28 1934 Ref. |
| 200. | PARENTI | : | Eine Abart der O. i. | Zorg. ges. Chir. Bd. 81 1937 Ref. |
| 201. | PARFUMI | : | Klin. Beitrag zum Studium der Lobstein'schen Krankh. | Zbl. ges. Khk. Bd. 37 1940 Ref. |
| 202. | PARNALL | : | O. i. bei einem Erwachsenen | Zorg. ges. Chir. Bd. 83 1937 Ref. |
| 203. | PASTORE | : | 1 Fall von O. i. | Zbl. ges. Khk. Bd. 30 1935 Ref. |
| 204. | van PEE | : | 1 Fall von O p. | Zbl. ges. Khk. Bd. 27 1934 Ref. |
| 205. | PEISER | : | Über O p. | Zbl. ges. Khk. Bd. 66 1907 Ref. |
| 206. | PELLNER, Cohen | : | O. i. tarda | Zorg. ges. Chir. Bd. 118 1951 Ref. |
| 207. | PELLINI | : | Über essentielle Knochenbrüchigkeit | Zorg. ges. Chir. Bd. 67 1934 Ref. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 208. | PEZZINI | : | 1 Fall von O. i. | Zorg. ges. Chir. Bd. 64 1933 Ref. |
| 209. | PFEFFER | : | Beitrag zur Lehre von der O. i. tarda | Zbl. ges. Khk. Bd. 18 1925 Ref. |
| 210. | PITZEN, P. | : | Kurzgefaßtes Lehrbuch der orth. Krankheiten | Urban/Schwarzenberg 1947 |
| 211. | PLATZBECKER | : | Zur Casuistik der O. i. | Zorg. ges. Chir. u. a. Bd. 116 1950 Ref. |
| 212. | PRUSSAK | : | Über die idiop. O p. | Zorg. ges. Chir. Bd. 52 1931 Ref. |
| 213. | PUPPEL | : | Das Wesen der O. i. | Zorg. ges. Chir. u. a. Bd. 76 1936 Ref. |
| 214. | RACUGNO | : | Beitrag zur Kenntnis der O. i. | Zorg. ges. Chir. Bd. 84 1937 Ref. |
| 215. | RAGNE | : | O. i. | Ber. ges. Gyn./Geb. Bd. 11 1927 Ref. |
| 216. | RAU | : | Über O p. idiop. | Zbl. ges. Khk. Bd. 21 1928 Ref. |
| 217. | REIN, H. | : | Physiologie des Menschen | Springer Verl./Bln. 1943 |
| 218. | RIBADEAU, Dumas | : | Multiple Frakturen bei einem Säugling | Ber. ges. Gyn./Geb. Bd. 9 1926 Ref. |
| 218a) | RIESEMAN | : | O. i. | Arch. Int. Med./N. York Bd. 67 1941 |
| 219. | RIBBERT-Hamperl | : | Lehrbuch der allgemeinen Pathologie | Springer Verlag/Bln. 1944 |
| 220. | RODRIQUEZ | : | Idiop. O p. | Zbl. ges. Khk. Bd. 18 1925 Ref. |
| 221. | ROSENBLATT | : | Knochenbrüchigkeit | Zbl. ges. Khk. Bd. 21 1928 Ref. |
| 222. | RUBBINO | : | Beitrag zur Kenntnis der O p. idiop. | Zbl. ges. Khk. Bd. 29 1934 Ref. |
| 223. | RUEDEMANN | : | O. i. cong. | Zbl. ges. Khk. Bd. 46 1953 Ref. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 224. | RUDOLPH | : | Zur Frage der Identität O. i. cong. und O p. idiop. | Zorg. ges. Chir. u. a. Bd. 104 1942 Ref. |
| 225. | RUPILIUS, GRABNER | : | Zähne u. Zahnerkrankg. | Erg. Inn. Med./Khk. Bd. 49 1935 |
| 226. | RUTTIN | : | Weiteres zur Klinik der O p. | Zorg. ges. Chir. Bd. 79 1936 Ref. |
| 227. | RYAN, John | : | O. i. | J. Bone Surg. Bd. 14 1932 |
| 228. | SANCHEZ, DEVANS | : | O p. | Zbl. ges. Khk. Bd. 25 1931 Ref. |
| 229. | SCHABAD | : | Der Stoffwechsel bei angeb. Knochenbrüchigkeit | Zorg. ges. Chir. Bd. 5 1914 Ref. |
| 229a) | SCHINZ | : | Lehrbuch der Röntgendiagnostik | Thieme Verlag Bd. 1 1952 |
| 230. | SCHMID | : | Die Handskelettossifikat. als Indikator der Entwicklung | Erg. Inn. Med./Khk. Bd. 1 1949 |
| 231. | SCHMITZ | : | 2 Fälle von Kn. brüchigk. | Kinderärztl. Praxis Jhg. 3 1932 |
| 232. | SCHOLZ | : | Über O p. | Jahrbuch Khk. Bd. 4 1913 Ref. |
| 233. | SCHRÖDER, C. | : | Mißbildungsvererbung in der Chir. | Erg. Chir./Orth. Bd. 32 1939 |
| 234. | SCHWARTZER | : | Der hypophysäre Zwergwuchs im Kindesalter | Erg. Inn. Med./Khk. Bd. 58 1940 |
| 235. | SCHWARZ, F. | : | Beitrag zur idiop. O p. | Zschr. orth. Chir. Bd. 47 1926 Ref. |
| 236. | SCHULZE | : | O p.bei Neugeborenen | Ber. ges. Gyn./Geb. Bd. 34 1937 Ref. |
| 237. | SCOTT | : | O p. | Ber. ges. Gyn./Geb. Bd. 8 1925 Ref. |
| 238. | SINDLER | : | Der Stoffwechsel bei O. i. | Zbl. ges. Khk. Bd. 20 1927 Ref. |
| 239. | SMITH, FOREST | : | Die Verwendg. homioplast. Kn.transplantate... O. i. | Zorg. ges. Chir. Bd. 84 1937 Ref. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 240. | SMITH | : | Serumphosphatase bei O. i. | Zorg. ges. Chir. Bd. 77 1936 Ref. |
| 241. | SOKOLENKO, OSTROVSKAJA | : | O. i. | Zorg. ges. Chir. Bd. 77 1936 Ref. |
| 242. | SONNENSCHEIN | : | O p. cong. | Z. Orthop. Bd. 67 1938 Ref. |
| 243. | SONNENSCHEIN | : | Zur Frakturheilung bei O p. | Zorg. ges. Chir. Bd. 91 1939 Ref. |
| 244. | SORRENTINO | : | Über O. i. | Zbl. ges. Khk. Bd. 29 1934 Ref. |
| 245. | STEINER | : | Beiträge zur Klinik der Op. | Zorg. ges. Chir.u.a. Bd. 44 1929 Ref. |
| 246. | STEINHÄUSER | : | Streitfragen zum Krankheitsbilde der .. Kn. brüch. | Zorg. ges. Chir.u.a. Bd. 34 1926 Ref. |
| 247. | STIASNY | : | Vererbbarkeit der O p. | Zorg. ges. Chir.u.a. Bd. 72 1935 Ref. |
| 248. | STROTE | : | Ein Beitrag zur dem Kapitel: O p., blaue Skleren ... | Zorg. ges. Chir. Bd. 41 1928 Ref. |
| 249. | SWANSON | : | Der Mineralstoffwechsel bei O. i. | Zbl. ges. Khk- Bd. 30 1935 Ref. |
| 250. | SIMON/ORTEGA | : | O p. | Zbl. ges. Khk. Bd. 25 1931 Ref. |
| 251. | SZARKA | : | Fortschritte auf dem Gebiete der Erkrankg. der Kn. ... | Kinderärztl. Praxis Jhg. 2 1931 |
| 252. | TAUBER, M. | : | Beitrag zum Ca-Stoffwechsel bei O. i. | Zschr. orth. Chir. Bd. 49 1928 Ref. |
| 253. | TILLAYE | : | Familiäre O p. | Zorg. ges. Chir. Bd. 5 1914 Ref. |
| 254. | THER | : | Ist die O. i. ein endocrines Leiden? | Zorg. ges. Chir. Bd. 74 1935 Ref. |
| 255. | TÜDÖS | : | Beiträge zum Krankheitsbild der O. i. | Zorg. ges. Chir.u.a. Bd. 28 1922 Ref. |
| 256. | TULZER, H. | : | 1 Fall von O. i. cong. | Zorg. ges. Chir. Bd. 115 1950 Ref. |
| 257. | VALLERY-RADOT | : | 1 Fall von O p. | Zorg. ges. Chir.u.a. Bd. 43 1928 Ref. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 258. | VIJROPAJEV | : | Über O. i. und O p. idiop. | Zorg. ges. Chir. u. a. Bd. 56 1932 Ref. |
| 259. | VOISIN, TIXIER | : | O p. | Zbl. ges. Khk. Bd. 71 1910 Ref. |
| 260. | WADA | : | Der Einfluß der Thymusdrüse .. bei intraperit. Inj. am lebenden Tier | Zorg. ges. Chir. Bd. 41 1928 Ref. |
| 261. | WAGONER | : | Idiop. O p. | Zorg. ges. Chir. Bd. 29 1925 Ref. |
| 262. | WEBER | : | O. i. cong. der Labyrinthkapsel | Zbl. ges. Khk, u. a. Bd. 24 1930 Ref. |
| 263. | WELZ | : | Bericht über 1 Fall von O. i. | Ber. ges. Gyn./Geb.u.a. Bd. 13 1928 Ref. |
| 264. | WERNSTEDT | : | Spasmophilie .. O. i. | Zbl. ges. Khk. Bd. 21 1928 Ref. |
| 265. | WIECHMANN | : | Zur Klinik der sogenannten blauen Skleren | Zbl. ges. Khk. Bd. 18 1925 Ref. |
| 266. | WILTON | : | Die Skelettveränderungen bei 1 Spätfall von O. i. | Zbl. ges. Khk. Bd. 27 1934 Ref. |
| 267. | WINANS | : | O. i. | Ber.ges.Gyn./Geb. Bd. 11 1927 Ref. |
| 268. | WINKELMANN | : | Pathol.-anat. Untersuchg. über das Wesen der O. i. | Zorg. ges. Chir. Bd. 80 1936 Ref. |
| 269. | WISKOTT | : | Über Knochenbrüchigkeit bei Neugeborenen | Zbl. ges. Khk. Bd. 40 1943 Ref. |
| 270. | WOLLENBERG | : | Ostitis fibrosa .. O p. | Zschr. orth. Chir. Bd. 41 1921 Ref. |
| 271. | WREDE | : | O p. idiop. | Zschr. orth. Chir. Bd. 35 1916 Ref. |
| 272. | WRIGHT | : | Therapeut. Beschleunigung des Kn.alters bei O. i. | Zorg.ges.Chir. u.a. Bd. 125 1952 Ref. |
| 273. | WYATT | : | Dysplasie ossium cong. | Zbl. ges. Khk. Bd. 27 1934 Ref. |
| 274. | ZESAS | : | Beitrag zur Pathologie der idiop. O p. | Zschr. orth. Chir. Bd. 33 1913 Ref. |

275. ZONDEK : Über Wachstumsstörungen Ber.ges.Gyn./Geb. Bd. 2 1924 Ref.

276. ZURHELLE : O. i. bei Mutter und Kind Zschr. orth. Chir. Bd. 33 1913 Ref.

# L e b e n s l a u f

Am 9. 10. 1925 wurde ich in Berlin-Lichterfelde als Älteste von 3 Töchtern des Komponisten und Studienrates für Musik, Karl Rutkowski, geboren. Nach der Umsiedlung der Familie besuchte ich in Stralsund an der Ostsee die Volksschule und nach Versetzung des Vaters das Lyzeum in Berlin-Zehlendorf, später in Potsdam-Hermannswerder. Dort machte ich im Frühjahr 1944 das Abitur. In den letzten Jahren davor hörte ich mehrere Semester an der Volkshochschule Berlin Philosophie, Astronomie, Kunstgeschichte und besuchte die Medauschule. Nach dem Abitur war ich im Rahmen des Arbeits- bzw. studentischen Ausgleichsdienstes Studienbegleiterin eines juristische Vorlesungen besuchenden Ohnhänders in Berlin, dann eines blinden Kirchenmusikstudenten in Heidelberg.

Im Sommer 1945 begannen an der Universität Berlin vor der regelrechten Eröffnung die sogenannten "Vorkurse". Unter diesem Decknamen hörte ich zwei Semester Zoologie und Tierpsychologie und als die medizinische Fakultät Vorlesungen hielt, vorklinische Fächer. Im Februar 1946 wurde ich an der Universität Frankfurt zum Studium zugelassen und legte dort im Frühjahr 1948 das Physikum ab. Den klinischen Teil absolvierte ich an der medizinischen Akademie in Düsseldorf. Während dieser Zeit, im September 1950, heiratete ich Herrn Dr. med. Nyncke. Im Juli 1951 kam unser Junge zur Welt. Das Staatsexamen bestand ich ein Jahr später nach sechs klinischen Semestern.

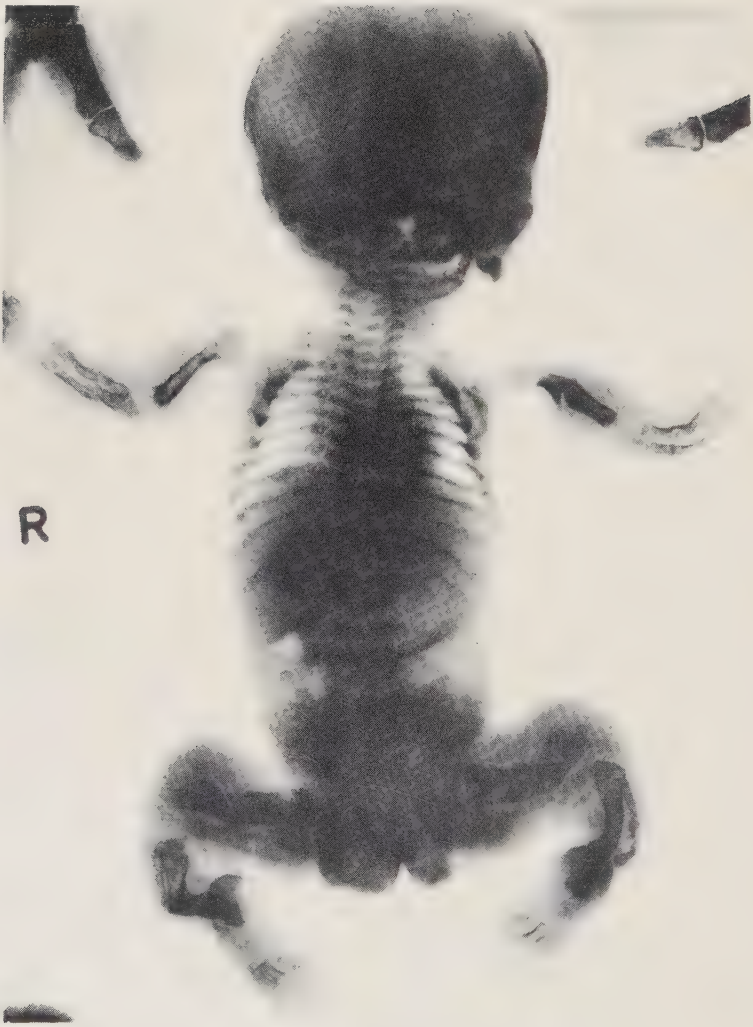
Meines Mannes Beruf führte uns für einundeinhalb Jahre nach Hof. Dort arbeitete ich ein Dreivierteljahr als Pflichtassistentin am Stadtkrankenhaus. Im April 1954 bekam mein Mann eine Stellung als Assistenzarzt an der Orthopädischen Klinik in Würzburg. Ich vollendete ebenda meine Pflichtassistentenzeit und widmete mich meiner Dissertation.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

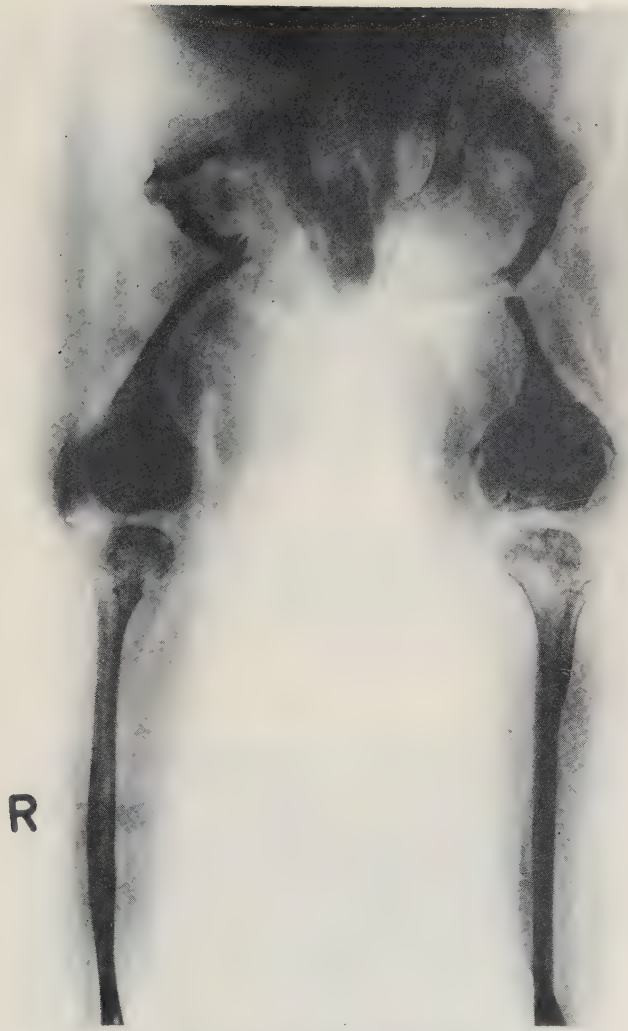
Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Berlinde Nyncke

# A N H A N G

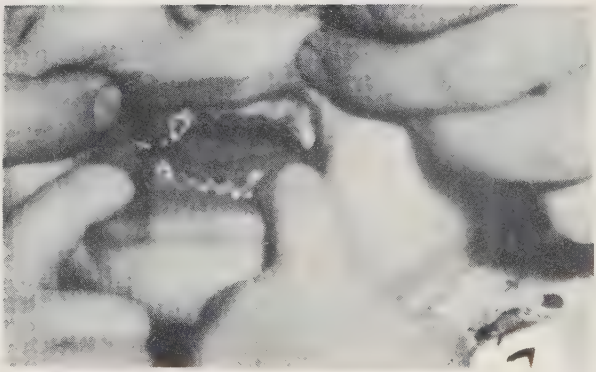



Fall Fi., bei der Geburt 19 Frakturen,
mit 3 Monaten gestorben.



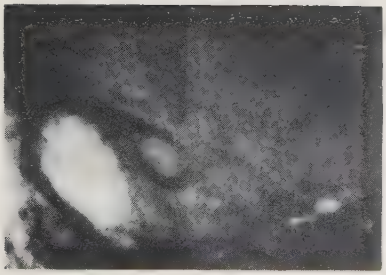

Fall Sch. Frakturen und Pseudoarthrosen beider Oberschenkel und Wadenbeine.

Fall U. Osteopsathyrose, Haltungsbefund



Gebissdefekt des oben
abgebildeten Mädchens

Fall Fi., siehe Röntgenbild



Verengung des Einganges
der Sella turcica

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG GOLOFFSTEINSTR. 5